

TESI DI DOTTORATO

Alma Mater Studiorum – Università di Bologna

**DOTTORATO DI RICERCA IN
SCIENZE MEDICHE GENERALI E DEI SERVIZI
PROGETTO IN ULTRASONOLOGIA UMANA E
VETERINARIA.**

Ciclo XXVIII

Settore Concorsuale di afferenza: 06/B1

Settore Scientifico disciplinare: MED/09

**Storia naturale della trombosi del sistema
venoso portale e sua evoluzione valutata con
tecniche di imaging nel paziente cirrotico:
studio osservazionale retrospettivo.**

Presentata da: **Dott.ssa Irene Pettinari**

Coordinatore Dottorato
Chiar.mo Prof Nicola Rizzo

Relatore
Prof. Luigi Bolondi
Correlatore
Prof. Fabio Piscaglia

INDICE

ABSTRACT.....	pag 3
----------------------	--------------

CAPITOLO PRIMO

Trombosi portale e cirrosi epatica	pag. 5
1.1 Introduzione	pag. 5
1.2 Incidenza e prevalenza	pag. 6
1.3 Patofisiologia.....	pag. 7
1.4 Eziologia della PVT nella cirrosi.....	pag. 8
1.5 Fattori di rischio.....	pag.13
1.6 Impatto sulla storia naturale della cirrosi	pag.14
1.7 Presentazione clinica.....	pag.16
1.8 Diagnosi e screening.....	pag.18
1.9 Trombosi portale e trapianto di fegato.....	pag. 21
1.10 Gestione della trombosi venosa portale nella cirrosi.....	pag.26
1.10.1 Terapia anticoagulante.....	pag.26
1.10.2 TIPS.....	pag.33
1.10.3 Fibrinolisi endovascolare.....	pag 34

CAPITOLO SECONDO

Razionale ed obiettivi dello studio	pag. 35
--	----------------

CAPITOLO TERZO

Pazienti e metodi	pag. 37
--------------------------------	----------------

CAPITOLO QUARTO

Risultati pag. 41

CAPITOLO QUINTO

Discussione e conclusioni pag. 51

BIBLIOGRAFIA E SITOGRAFIA pag. 59

ABSTRACT

Introduzione: la trombosi del sistema venoso portale (PVT) rappresenta una complicanza frequente nel paziente con cirrosi epatica. La gestione terapeutica del paziente cirrotico con PVT rimane tuttora non chiara e ad oggi non esistono né linee guida né conferenze di consenso a riguardo.

Obiettivo dello studio: L'obiettivo dello studio è stato quello di analizzare retrospettivamente la storia naturale della trombosi portale nel paziente cirrotico in termini di tasso di ricanalizzazione, stabilità o progressione della trombosi e gli eventi emorragici sia in pazienti non trattati farmacologicamente sia in pazienti che hanno intrapreso una terapia anticoagulante.

Metodi: Da Gennaio 2008 a Dicembre 2015 abbiamo retrospettivamente individuato una coorte di 182 pazienti affetti da trombosi non neoplastica del sistema portale, transitati presso il Policlinico S. Orsola-Malpighi di Bologna (Italia) e presso l'Istituto Regionale di Gastroenterologia ed Epatologia di Cluj-Napoca (Romania). 81 pazienti sono stati trattati con terapia anticoagulante e 101 non hanno ricevuto terapia. I pazienti affetti da epatocarcinoma non sono stati esclusi, tuttavia dopo la conferma mediante metodiche di imaging della benignità della trombosi portale. Di tutta la popolazione in studio abbiamo valutato le caratteristiche demografiche, l'eziologia della cirrosi, l'estensione della trombosi portale, l'eventuale trattamento anticoagulante, l'evoluzione della patologia nel tempo e gli eventi emorragici.

Risultati: La trombosi è andata incontro a ricanalizzazione in 46(56,8%) pazienti trattati e in 26 (25,7%) pazienti non trattati ($p<0,001$).

La durata del trattamento ($p=0,005$) e la doppia somministrazione giornaliera ($p=0,003$) sono risultati essere gli unici fattori predittivi di ricanalizzazione nei pazienti trattati. Tuttavia, dopo la sospensione della terapia, dei 46 pazienti che hanno ottenuto la ricanalizzazione, 17(36%) hanno presentato una recidiva/progressione della trombosi portale.

L'analisi di Kaplan-Meier ha mostrato un tasso di sopravvivenza maggiore nel gruppo dei pazienti trattati con terapia anticoagulante ($p=0,010$) e il

trattamento anticoagulante è risultato essere l'unico fattore indipendente correlato alla sopravvivenza all'analisi multivariata ($p=0,014$, HR:0,303, CI: 0.101-0.907).

Complicanze emorragiche si sono verificate in 22(21,8%) pazienti non trattati (tutte legate al quadro di ipertensione portale) e in 16 (19,7%) pazienti trattati, in 12 casi per il quadro di ipertensione portale e solo in 4 casi dovute al trattamento anticoagulante (per traumi o cadute).

Conclusioni: il nostro studio dimostra che il trattamento con terapia anticoagulante è relativamente sicuro ed efficace nei pazienti cirrotici con PVT, raggiungendo dei tassi di ricanalizzazione completa e parziale del 56,8%. La durata del trattamento di almeno 12 mesi e la doppia somministrazione giornaliera sembrano essere associati a più alti tassi di ricanalizzazione. Nei pazienti che hanno raggiunto la ricanalizzazione, l'interruzione della terapia è associata ad un alto rischio di ricomparsa di trombosi portale dovuto alla persistenza dei fattori di rischio intrinseci alla malattia cirrotica responsabili della comparsa della PVT. Per questo motivo alcuni pazienti potrebbero beneficiare di un trattamento profilattico da mantenere dopo l'avvenuta ricanalizzazione, soprattutto i pazienti in lista per trapianto di fegato. Il trattamento anticoagulante nei pazienti cirrotici con PVT è relativamente sicuro. Prima di iniziare la terapia si dovrebbe eseguire una legatura profilattica delle varici ad alto rischio per ridurre il rischio di emorragia digestiva durante il trattamento. Il trattamento anticoagulante sembra migliorare la sopravvivenza dei pazienti cirrotici con PVT.

CAPITOLO PRIMO

TROMBOSI PORTALE IN CORSO DI CIRROSI EPATICA

1.1 – Introduzione

La vena porta è un vaso venoso privo di valvole, della lunghezza di circa 6-8 cm, che origina dietro alla testa del pancreas dalla confluenza della vena mesenterica superiore e della vena splenica. Essa fornisce circa il 75 % del flusso ematico al fegato, il restante 25% arriva dall'arteria epatica. A livello dell'ilo epatico la vena porta si divide nei suoi due rami terminali, il ramo destro e sinistro, destinati ai loro rispettivi lobi. Questi rami a loro volta si suddividono ripetutamente fino a sfociare all'interno dei sinusoidi epatici. Il sangue efferente dal fegato viene infine convogliato dalle tre vene sovraepatiche alla vena cava inferiore [1].

La trombosi della vena porta (Portal Vein Thrombosis = PVT) è una condizione dovuta all'ostruzione completa o parziale del flusso nella vena porta causata dalla presenza di un trombo nel lume del vaso [2].

L'occlusione dei vasi portalì determina quindi una congestione degli organi afferenti con aumento delle pressioni venose e sviluppo di circoli collaterali [3]. Gli effetti a valle, ove vi è una riduzione o annullamento dei 2/3 della perfusione del fegato, sono invece molto meno rilevanti, specie nelle forme non-cirrotiche, ed anche meno noti. La cosiddetta arterial "buffer" response, ossia la vasodilatazione arteriosa epatica con aumento del flusso a compenso della riduzione di quello portale, e lo sviluppo di circoli collaterali porto-portali, compreso il cavernoma, possono favorire il mantenimento di un adeguato flusso epatico anche se con elevate pressioni [4]. Il quadro clinico che ne consegue è variabile a seconda dell'estensione della trombosi, della rapidità con cui essa si instaura e della presenza o meno di cirrosi. Diverso è

il caso in cui la trombosi interessa solo una branca portale a cui consegue un'atrofia del lobo interessato dalla trombosi ed una ipertrofia di quello controlaterale, fenomeno utilizzato nella terapia chirurgica resettiva dell'epatocarcinoma su cirrosi[5].

In caso di cirrosi epatica, la PVT è conseguenza prevalentemente della stasi venosa portale dovuta ad una condizione di ipertensione portale, in associazione ad un alterato stato coagulativo tipico del paziente cirrotico.

La comparsa di PVT va considerata come un evento potenzialmente dannoso per il cirrotico, poiché porta a un ulteriore incremento della pressione portale ed a un alterato flusso epatico; condizioni che incrementano il rischio di sanguinamenti gastrointestinali, di peggioramento della funzionalità epatica e di insorgenza di scompenso ascitico [6].

In quest'ultimo decennio grazie all'affinamento di metodiche diagnostiche non invasive (eco Doppler, TC e RM) in grado di valutare accuratamente i vasi addominali ed il loro flusso, la diagnosi di trombosi portale è divenuta molto più frequente. Contemporaneamente si è assistito ad un importante sviluppo delle conoscenze nel campo dei disordini emocoagulativi ereditari ed acquisiti che hanno portato ad una migliore comprensione delle cause delle trombosi venose [3].

Rimane invece ancora oggi fonte di dibattito la gestione terapeutica della PVT nel paziente con cirrosi. Non è ancora chiaro se anche i soggetti asintomatici possano beneficiare del trattamento. Sebbene gli anticoagulanti siano il trattamento più utilizzato negli ultimi anni, non vi è ancora un consenso condiviso riguardo al dosaggio e alla durata del loro impiego.

1.2 – Incidenza e prevalenza

Sono tuttora pochi gli studi che hanno indagato l'incidenza e la storia naturale della trombosi venosa portale nella cirrosi epatica. Uno studio prospettico di 1243 pazienti cirrotici in Child Pugh A e B ha identificato un'incidenza cumulativa della PVT ad 1 e 5 anni rispettivamente del 4,6% e 10,7% [7].

Un altro studio prospettico di 73 pazienti cirrotici con un MELD score medio

di 15 ha mostrato un'incidenza annuale di circa 16% [8]. In una coorte di 251 pazienti cirrotici in lista trapianto l'incidenza della PVT era del 7,4% durante un periodo di follow up medio di 12 mesi [9].

Maruyama et al, valutando 150 pazienti con cirrosi virus-relata senza PVT, ha riscontrato l'insorgenza di trombosi nel 28% (42/150) con un'incidenza cumulativa del 12,8% a 1 anno, 20% a 5 anni e del 38,7% a 8-10 anni; il rischio di sviluppare la PVT si è dimostrato essere correlato alla severità della patologia epatica, con un rischio inferiore all' 1% nei pazienti con cirrosi ben compensate [10].

Per confermare il dato d'incidenza di PVT in cirrosi saranno però necessari altri studi prospettici, in modo da valutare popolazioni più ampie e omogenee.

Il range di prevalenza è abbastanza variabile tra lo 0,6% ed il 26% [11]. In studi pubblicati dal 2000 in avanti la prevalenza della PVT in pazienti in lista trapianto si è dimostrata essere tra il 5 e il 16% [12-17].

Nel paziente cirrotico spesso la trombosi della vena porta è asintomatica e la diagnosi è quindi occasionale, durante controlli di routine. Dato rilevante è la presenza di PVT in circa il 70% dei fegati espantati da soggetti con malattia epatica avanzata [18]. Alcuni studi hanno riportato una prevalenza diversa in base alla causa correlata allo sviluppo di cirrosi. In particolare, *Nonami et al.* hanno analizzato 885 pazienti in lista trapianto rivelando una prevalenza di PVT: del 3,6% in corso di colangite primitiva, del 8% nelle cirrosi biliari primitive, del 16% nelle cirrosi alcoliche o HBV relate e del 32% se concomitava epatocarcinoma (HCC)[19].

1.3 – Patofisiologia

Fase acuta

Nella PVT acuta vi è la formazione di trombosi parzialmente o completamente occludente la vena porta. L'episodio può essere asintomatico, oppure può essere associata alla comparsa di dolore addominale, in particolare se vi è un coinvolgimento della vena mesenterica

superiore. L'occlusione acuta della vena mesenterica superiore e degli archi mesenterici può portare ad una ischemia ed infarto intestinale, con pericolo di vita per il paziente. Tuttavia ciò si verifica raramente nei pazienti cirrotici poiché l'insorgenza e la progressione della PVT è un processo graduale e lento che consente quindi lo sviluppo di un drenaggio venoso alternativo.

A seguito di una completa occlusione acuta della vena porta si verifica una intensa vasodilatazione arteriosa epatica compensatoria ("salvataggio delle arterie") che preserva la funzione epatica.

Fase cronica

Dopo la fase di vasodilatazione arteriosa segue una fase di "salvataggio venoso" con la formazione di collaterali venosi che by-passano il segmento occluso, formando un "cavernoma" in circa 3-5 settimane. Ai fini pratici un PVT acuta può essere differenziata da PVT cronica per l'assenza o la presenza di un cavernoma di vasi collaterali porto-portali.

1.4 – Eziologia della PVT nella cirrosi

Nel favorire lo sviluppo della trombosi del sistema portale (PVT) sono implicati uno o più meccanismi descritti nella famosa "*triade di Virchow*": rallentamento del flusso di sangue al fegato, tendenza all'ipercoagulabilità, danno vascolare ; senza dimenticare il rischio intrinseco dei pazienti cirrotici a sviluppare epatocarcinoma[20–21].

La trombosi portale nel paziente con cirrosi ha quindi un'eziologia multifattoriale, risultante dall'interazione di fattori locali e sistemici (tabella 1).

Fattori di rischio più frequentemente associati allo sviluppo di PVT, in accordo la triade di Virchow, nel paziente con cirrosi. Ponziani et al 2012.

Stasi Circolatoria	Stato procoagulante	Danno Vascolare	Invasione Vascolare
Cirrosi	<p><i>Ereditarie:</i> Mutazione Fattore V Laiden, Mutazione del Fattore II (protrombina), Deficit di proteina C, Deficit di Proteina S, Deficit di Antitrombina.</p> <p><i>Acquisite:</i> Disordini Mieloproliferativi, Sindrome da anticorpi antifosfolipidi, Iperomocisteinemia, Neoplasie(addominali), Gravidanza/Puerperio, Contraccettivi Orali, Sepsi</p>	<p>Trauma, Interventi chirurgici (splenectomia, colecistectomia, colectomia, gastrectomia), Procedure invasive (TIPS, biopsie, radiofrequenza), Irritazioni Chimiche (Alcolizzazione), Infezioni, Processi infiammatori locali (diverticolite, appendicite, pancreatite, ulcere duodenali, colecistite, tubercolosi)</p>	<p>Epatocarcinoma Colangiocarcinoma</p>

Tabella 1: fattori di rischio associati alla comparsa di PVT.

Stasi venosa

La cirrosi è associata ad un incremento delle resistenze vascolari intraepatiche e ad una conseguente ridotto flusso venoso portale [22]. La riduzione del flusso venoso portale sembra essere il fattore di rischio più importante per lo sviluppo della trombosi venosa portale nella cirrosi e si è dimostrato essere fattore di rischio predittivo per lo sviluppo della PVT [23-24]. *Zocco et al.* hanno dimostrato che il parametro più affidabile, nel predire il rischio d'insorgenza della trombosi, è proprio la riduzione della velocità del flusso portale, in particolare quando scende sotto i 15 cm/s [8].

Molti pazienti cirrotici affetti da ipertensione portale sono trattati con B-bloccanti non selettivi, i quali portano ad una ulteriore riduzione del flusso sanguigno e della velocità portale [25-27]. Il loro ruolo nella patogenesi di PVT non è stato ancora valutato fatta eccezione dallo studio di Nery et al, il quale non ha trovato nessuna associazione tra l'uso di B-bloccanti non-selettivi e lo sviluppo della PVT [7].

Trombofilia

Il paziente con malattia epatica ha un alterato rapporto tra fattori pro-coagulanti ed anti-coagulanti e questa situazione si ripercuote inevitabilmente sulla cascata coagulativa favorendo sia una diatesi emorragica che una trombofilia [28-31].

Diverse condizioni fanno sì che il paziente con malattia epatica abbia un alterato processo della coagulazione:

- *Condizioni che aumentano il rischio emorragico:* la diminuita produzione di fattori della coagulazione (es. fattore II, V, VII, IX, X, XI, XIII), la trombocitopenia, l'alterata funzione delle piastrine, l'inibizione delle piastrine da parte dell'ossido nitrico, alterazioni del fibrinogeno e la diminuita produzione di inibitore della fibrinolisi attivabile dalla trombina (TAFI).
- *Condizioni che aumentano il rischio trombotico:* Diminuzione di fattori sintetizzati dal fegato, che inibiscono il processo coagulativo come la proteina C e S, diminuzione dei livelli di antitrombina III, diminuzione del plasminogeno ed aumentata produzione di fattori che derivano dalle cellule endoteliali come il fattore VIII e il fattore di von Willebrand (vWF)[32].

I differenti gradi di alterazione di queste condizioni possono portare nel soggetto cirrotico ad una mutevole ed a volte imprevedibile attività emostatica. Il relativo compenso o scompenso della funzione coagulativa non è ben rappresentato dai convenzionali indici di coagulazione, come il tempo di protrombina (PT), il tempo di tromboplastina parziale attivata (aPTT) ed il rapporto internazionale normalizzato (INR)[33]. La riduzione dei fattori procoagulanti, rispecchiata da un aumento del tempo di protrombina (PT) e dall'INR, può in realtà essere controbilanciata, e talora anche superata, da una diminuzione dei livelli dei fattori anticoagulanti (es. proteina C, proteina S ed antitrombina III) che però non viene valutata dai parametri sopracitati (PT ed INR) e nemmeno dal tempo di tromboplastina parziale attivata (aPPT)[34].

Queste variabili, insieme tra loro, contribuiscono a generare, nel paziente cirrotico, una situazione di bilancio emostatico nuova ed in qualche modo precaria che può sfociare in qualsiasi direzione. Uno dei maggiori obiettivi futuri sarà quello di riuscire ad identificare al meglio questa condizione per poter ottimizzare la gestione clinica di tali pazienti.

Diversi grandi studi hanno dimostrato che l'incidenza di tromboembolismo venoso (trombosi venosa profonda, embolia polmonare) nei soggetti con cirrosi è tuttavia simile a quella dei soggetti senza malattia epatica [35-38].

Il fattore VIII è un importante pro-coagulante coinvolto nella generazione di trombina. Le concentrazioni di fattore VIII aumentano progressivamente con il peggioramento del grado di cirrosi [39]. La proteina C è un importante anticoagulante ed i suoi livelli sono spesso ridotti nella cirrosi [40]. Il rapporto tra il fattore VIII e la proteina C può essere predittivo di uno stato di ipercoagulabilità [41].

Alcuni genotipi pro-trombotici tra cui la mutazione G1691A del fattore V di Leiden, la mutazione C677T della reduttasi metilenetetraidrofolato (MTHFR) e la mutazione G20210A della protrombina, sembrano essere più frequenti nei pazienti cirrotici con PVT rispetto ai pazienti cirrotici senza PVT [42-44].

Anche gli Anticorpi anticardiolipina sembrano essere più comuni nei pazienti cirrotici con PVT [45]; la Batteriemia da *Bacteroides fragilis* è stata associata ad un aumentato rischio di trombosi a causa della comparsa transitoria di anticorpi anticardiolipina [46].

Tuttavia, in uno studio longitudinale prospettico di pazienti cirrotici condotto in Francia e Belgio, la presenza di protrombina G20210A o mutazioni del fattore V non si sono dimostrati essere associati con lo sviluppo della PVT [7].

Endotossiemia batterica

Per traslocazione batterica (BT) s'intende il passaggio sia di microbi vitali e non vitali, sia di prodotti microbici (come le endotossine), dal lume intestinale attraverso la mucosa, ai linfonodi mesenterici e agli altri organi addominali.

La posizione anatomica del fegato e il suo particolare sistema di vascolarizzazione lo porta ad essere esposto a questi batteri intestinali, soprattutto nell'ambito di un quadro di cirrosi epatica avanzata e di ipertensione portale.

Numerosi studi hanno recentemente dimostrato che la traslocazione batterica potrebbe rivestire un ruolo importante nella patogenesi di diverse complicanze della cirrosi epatica. È stato dimostrato che la BT occorre in circa il 30-40% dei pazienti con cirrosi avanzata. [47]. Il lipopolisaccaride binding protein (LBP), marker surrogato di traslocazione batterica intestinale, è aumentato nel 42% dei pazienti cirrotici [48]. Nei roditori l'ipertensione portale acuta causata dalla legatura della vena porta precipita uno stato di BT. Inoltre la BT è associata ad altre complicanze legate all'ipertensione portale, come l'encefalopatia epatica e la peritonite batterica spontanea (SBP) [49].

I meccanismi conseguenti la traslocazione microbica sono numerosi e molto complessi. Si tratta di vie patogenetiche che nascono da meccanismi di difesa immunitari innati stimolati dall'esposizione ai prodotti microbici, o modelli molecolari associati ai patogeni (PAMPs), che portano all'attivazione dei recettori Toll-like (TLR) su cellule parenchimali e non parenchimali. Questi recettori sono ampiamente espressi nel fegato, e le cellule di Kupffer (KC) che rispondono per prime ai PAMP adottando un fenotipo pro-infiammatorio attraverso vie TLR-mediate, con produzione di citochine come TNF- α , IL-1, IL-6 e IL-12 [50]. Questa sregolata risposta pro-infiammatoria mediata dalle citochine è associata ad una severa ipertensione portale nella cirrosi. I livelli sierici di DNA batterico sono correlati alla gravità di infiammazione ed ipertensione portale nella cirrosi [51]. Inoltre, nei pazienti con SBP, elevati livelli di catecolamine e TNF- α sono associati a una maggiore HVPG [52].

Una relazione causale tra infiammazione BT-mediata ed ipertensione portale è ulteriormente suggerita in modelli animali, in cui la somministrazione di LPS batterici porta ad esacerbazione di ipertensione portale [53], mentre l'uso di norfloxacin e rifaximina diminuisce le complicanze della cirrosi [54 -

55]. Negli esseri umani, due studi dimostrano un effetto benefico degli antibiotici sulla pressione portale, anche se nessuno dei due è stato controllato con placebo [56-57].

Quindi l'infiammazione causata da un'overgrowth batterico intestinale porta ad un aumento della pressione portale, condizione fondamentale per lo sviluppo di PTV.

Inoltre l'endotossiemia portale sembrerebbe facilitare l'attivazione della cascata della coagulazione nel sistema venoso portale [58].

Violi et al. hanno infatti dimostrato un'aumentata concentrazione di endotossine nel sangue portale di pazienti cirrotici sottoposti a TIPS, che a sua volta risultava strettamente correlata ai livelli di D-dimero ed F1+2 indicando l'esistenza di uno stato protrombotico nella vena porta [58].

Nel sangue periferico, tali modificazioni biochimiche erano riscontrabili solo in caso di malattia epatica moderata o severa (Child B e C).

1.5 – Fattori di rischio per lo sviluppo di PVT nella cirrosi

I fattori di rischio riportati per la comparsa di PVT nella cirrosi includono complicanze di uno stato d'ipertensione portale e di conseguenza precedenti procedure per il loro trattamento (pregresse emorragie da varici, scleroterapia endoscopica di varici esofagee, splenectomia, shunt chirurgici) e la presenza del carcinoma epatocellulare [9,16,24].

La presenza di carcinoma epatocellulare (HCC), in assenza d'invasione macrovascolare, sembra essere un fattore di rischio per la comparsa di PVT non neoplastica [14].

Anche la severità della cirrosi ed il tempo trascorso in lista per trapianto di fegato si sono dimostrati essere fattori di rischio per la PVT [9].

Una bassa conta piastrinica e lo sviluppo di circoli collaterali portosistemici sono stati associati con un incrementato rischio di sviluppare trombosi portale; questo è compatibile con il quadro di ipertensione portale, che rappresenta infatti la principale causa responsabile dello sviluppo di PVT nella cirrosi [8].

1.6 - Impatto sulla storia naturale della cirrosi

L'impatto della PVT sulla storia naturale della malattia epatica, incluso il suo effetto sulla sopravvivenza, non è ancora del tutto chiaro. Il rischio di sviluppare trombosi portale sembra incrementare con la severità del grado di cirrosi epatica, ma ci sono pochi dati che mostrano che la PVT sia un fattore prognostico indipendente nella cirrosi [59].

Impatto sulle complicanze

Il paziente cirrotico che sviluppa trombosi del sistema portale sembrerebbe avere un più alto rischio di manifestare le complicanze legate all'ipertensione portale, quali ascite e sanguinamento digestivo con aumento della mortalità, in particolar modo in caso di occlusione completa. I dati riportati in letteratura sono però discordanti, *Luca et al.* sottolinea come non ci sia una chiara associazione tra la progressione o regressione della PVT con le manifestazioni cliniche [60].

Tuttavia il rischio di sanguinamento da varici è 80-120 volte più alto rispetto ai soggetti in cui la trombosi insorge su fegato non affetto da epatopatia (19-40%) [41]. Rischio che risulta maggiore nei soggetti cirrotici con PVT rispetto a quelli senza (39% vs 27%)[61].

Un episodio di emorragia da varici esofagee, con insorgenza inaspettata, può far sospettare la comparsa di trombosi portale acuta; egualmente alla presenza di ascite refrattaria non responsiva ai diuretici [62]. L'estensione della trombosi alla vena mesenterica superiore aumenta notevolmente il rischio d'infarto intestinale [63].

Diversi studi hanno inoltre evidenziato il ruolo della trombosi portale, come predittore indipendente, nell'insuccesso del trattamento delle varici sanguinanti e nel controllo del risanguinamento, sia in caso di emostasi per via endoscopica sia mediante l'esecuzione di shunt chirurgici [64, 65].

Impatto sulla sopravvivenza

La storia naturale della trombosi portale nel paziente con cirrosi è ancora largamente sconosciuta a oggi.

Un'analisi condotta utilizzando i dati del Registro UNOS dal 2002-2013 di 66506 pazienti cirrotici senza carcinoma epatocellulare in lista d'attesa per trapianto di fegato, ha dimostrato che la presenza di PVT non era associata ad un aumento del rischio di morte o ad una ridotta possibilità essere sottoposti a trapianto [66].

Maruyama et al [10] ha seguito 150 pazienti con cirrosi epatica virus-relata, senza PVT al momento dell'arruolamento. Dei 42(28%) pazienti che hanno sviluppato PVT la trombosi è andata incontro a progressione nel 7,2%, è rimasta invariata nel 45,2% ed è migliorata nel 47,6%. I tassi di sopravvivenza cumulativi erano simili tra il gruppo di pazienti con trombosi e quelli senza trombosi [10].

Dati contrastanti quelli di *Englesbe et al* che hanno valutato, tramite uno studio retrospettivo, la sopravvivenza di un gruppo di pazienti cirrotici, tra i quali erano presenti 148 soggetti con trombosi portale, seguiti dalla Università del Michigan dal 1995 al 2007. Sono stati inclusi tutti i pazienti sottoposti allo screening pre-trapianto.

I dati riportano una differente mortalità dei due gruppi 54,7% (pazienti con trombosi) contro 37,2% (pazienti senza trombosi). Il rischio di mortalità dei pazienti con trombosi portale è risultato sovrapponibile a quello dei soggetti con MELD score 26, sebbene al momento dello screening pre-trapianto il MELD score calcolato era 12. Tale rischio incrementava durante il follow up raggiungendo quello dei pazienti presentati in lista con MELD 31[67].

Diverso il discorso se si valuta la mortalità dopo il trapianto di fegato, i soggetti affetti da trombosi del sistema portale potrebbero risentire di una minore sopravvivenza nell'immediato post-trapianto (primi 30 giorni)[67].

Impatto sulla progressione di malattia

In uno studio prospettico di 1243 pazienti con cirrosi e un follow-up medio di 47 mesi, lo sviluppo della PVT non è risultato essere associato ad un rischio

di progressione della malattia. 118 soggetti hanno sviluppato una PVT de novo, di cui 87 erano non-occlusive (incidenza cumulativa ad un anno del 4,6%). La trombosi non occlusiva si è modificata nel corso del tempo, scomparendo durante il follow-up nel 70% dei casi [7]. Uno studio condotto su 42 pazienti cirrotici (media MELD 12,1, range 7-20) con PVT non neoplastica extra-epatica non trattata, seguiti per una media di 27 mesi, ha mostrato che la PVT è peggiorata nel 48% dei pazienti e migliorata nel 45%. Non c'era alcuna chiara associazione tra la progressione o la regressione della PVT e l'esito clinico, con Child-Pugh score come solo predittore indipendente di sopravvivenza o di scompenso epatico [60].

Tuttavia, i risultati positivi di uno studio che ha esaminato gli effetti della prevenzione primaria della PVT con terapia anticoagulante in soggetti con cirrosi potrebbe suggerire che la PVT possa avere un ruolo nella progressione della cirrosi: infatti nel braccio attivo dello studio si è verificato un miglioramento della sopravvivenza e minor numero di episodi di scompenso epatico [68]. Tuttavia gli autori dello studio non attribuiscono questa differenza di scompenso epatico alla prevenzione della PVT: essi hanno ipotizzato che la terapia con enoxeparina conduca ad un miglioramento del microcircolo intestinale e della funzione endoteliale, la quale di conseguenza avrebbe un effetto protettivo sul decorso della malattia epatica riducendo traslocazione batterica. Nessun altro studio pubblicato ha tuttavia confermato i loro risultati.

1.7 - Presentazione clinica

La trombosi del sistema portale, nel paziente affetto da cirrosi, può avere una grande variabilità di presentazioni cliniche andando da condizioni asintomatiche fino a manifestarsi come emergenza per la vita del paziente.

In uno studio su 79 pazienti cirrotici affetti da PVT, il 43% di essi è risultato asintomatico, il 39% ha presentato un episodio di sanguinamento gastrointestinale da varici o gastropatia ipertensiva e il 18% si è presentato

con un dolore addominale acuto alla diagnosi di cui il 70% dovuto ad infarto intestinale [69].

La variabilità della sintomatologia dipende quindi dalla quota di lume interessata (parziale o completa), dalla localizzazione, dall'estensione e della modalità di insorgenza (acuta o cronica).

La *trombosi portale parziale*, sia del tronco sia dei rami intraepatici, più frequentemente si riscontrata in corso di controlli strumentali periodici, poiché si presentata con pochi sintomi; tuttavia può egualmente favorire lo scompenso della cirrosi[70].

In caso di *occlusione completa* della vena porta la trombosi si può manifestare con dolore addominale o lombare a rapida insorgenza e progressione in pochi giorni, peggioramento della funzione epatica, sanguinamento gastrointestinale inaspettato o un'ascite refrattaria non responsiva ai diuretici [70]. Circa metà dei pazienti con occlusione completa del tronco principale della vena porta è sintomatico. Non vi è peraltro una correlazione tra estensione della trombosi portale e rischio di sanguinamento gastrointestinale [3]. La trombosi portale completa può però rimanere asintomatica a causa della sua lenta insorgenza, soprattutto se si associa alla formazione di *cavernoma portale*, una rete di vasi che bypassa l'occlusione legata al trombo. La presenza di cavernoma portale non risolve la condizione d'ipertensione portale [71].

L'interessamento della *vena mesenterica superiore* (VMS) può risultare asintomatico, se parziale, ma l'occlusione completa, proprio per la minore possibilità di sviluppare circoli collaterali, favorisce l'insorgenza di sofferenza ischemica o infarto intestinale con sintomi severi quali dolore colico continuo, distensione addominale, diarrea, nausea, vomito, sanguinamento rettale, febbre, acidosi lattica [69].

Tuttavia, proprio per la maggiore frequenza della trombosi del sistema portale nei pazienti cirrotici con Child Pugh score più elevati, B-C, non è facile attribuire i sintomi specifici o il deterioramento della funzione epatica all'insorgenza de novo della PVT piuttosto che allo stadio della malattia epatica sottostante [72]. Qualora vi sia un improvviso peggioramento del

quadro di cirrosi epatica è necessario escludere la presenza di un'eventuale trombosi del sistema portale.

1.8 – Diagnosi e screening

L'Imaging rappresenta una fase iniziale della valutazione dei soggetti con cirrosi epatica, e viene periodicamente ripetuta durante il follow-up.

Tomografia computerizzata (TC) o Risonanza Magnetica (RM) dovrebbero seguire la diagnosi ecografica di PVT per escludere la presenza di carcinoma epatocellulare.

Ecografia ed Ecocolor-Doppler

Le metodiche di primo livello, l'ecografia e l'eco-color-doppler, garantiscono una buona sensibilità e specificità nella diagnosi di PVT (tra il 60- 100%)[73]. Tali metodiche, di prima scelta anche nel follow-up dei soggetti con malattia epatica cronica, permettono uno studio ottimale sia della vena porta sia delle vene tributarie (vena mesenterica e vena splenica).

L'esame ecografico B-mode, oltre ai segni aspecifici d'ipertensione portale, permette di visualizzare la presenza di materiale iperecogeno all'interno del lume della vena porta, o di uno dei suoi rami (Figura 1). Una trombosi inveterata potrà favorire la formazione di cavernoma portale, rete di vasi che superato l'ostacolo fornito dal trombo, e l'accentuazione dei circoli collaterali [75], [74].

Il studio mediante color-Doppler consente di visualizzare l'assenza di flusso parziale o completa a livello del tronco portale e permette inoltre di valutare la velocità del flusso, la direzione e la presenza di flusso a valle della trombosi.

Le due tecniche imaging possono esserci utili nell'identificare soggetti potenzialmente a rischio di sviluppo di trombosi portale.

La limitazione della metodica ecografica è legata ai problemi di visualizzazione dei vasi splancnici, alla dipendenza dall'abilità dell'operatore,

alla presenza di grandi masse o ipertrofia lobare, ad alterazioni anatomiche. Nonostante l'elevata sensibilità diagnostica dell'eco-color-Doppler, vi sono dei pazienti in cui l'esame non può essere condotto in maniera ottimale (9% dei pazienti secondo Marshall [76]) non essendo quindi possibile definire la pervietà o meno della vena porta. In questi pazienti l'uso del mezzo di contrasto ecografico consente un netto miglioramento della visualizzazione e della confidenza diagnostica[76].

Figura 1: aspetto all'ecografia B mode della trombosi portale - materiale ipercogeno all'interno del lume del vaso.



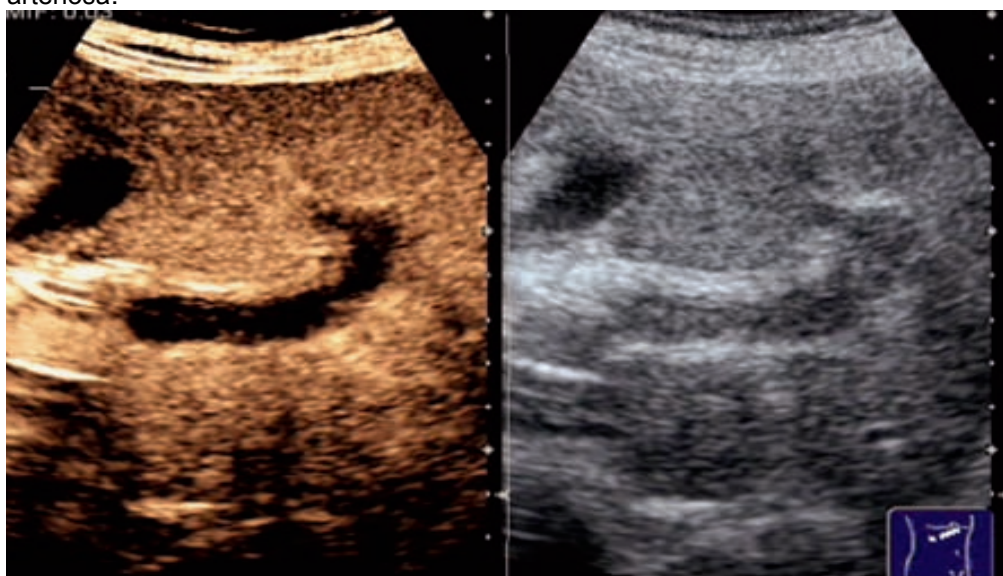
L'ecografia con mezzo di contrasto è inoltre una metodica molto affidabile nella rilevazione e caratterizzazione della trombosi portale nel paziente con contemporanea presenza di epatocarcinoma; con risultati sovrapponibili, se non migliori, a quelli della TC. All'esame CEUS la PVT non neoplastica si caratterizza per l'assenza di contrast enhancement in tutte le fasi dell'esame (figura 2).

Nel 2006, Rossi et al. hanno valutato l'utilizzo della CEUS (contrast-enhancement ultrasound) come strumento per la diagnosi differenziale tra trombosi portale benigna e neoplastica. In questo studio, la CEUS ha mostrato un'alta sensibilità (88%) e specificità (100%) [77].

Questi risultati sono stati confermati ed estesi in uno studio successivo eseguito su un gran numero di pazienti con cirrosi epatica nei quali è stato documentato che la CEUS presenta un'elevata sensibilità (94%) e specificità

(96%) nella differenziazione tra PVT maligna e non maligna [78]. Sulla base di questi dati, nel 2008 l'EFSUMB (European Federation of Societies for Ultrasound in Medicine and Biology) ha incluso la "diagnosi differenziale tra trombosi maligna e benigna della vena porta tra le indicazioni alla CEUS nelle " Linee guida EFSUMB "[79].

Figura 2: Aspetto CEUS di PVT non neoplastica – assenza di contrast enhancement in fase arteriosa.



Tomografia computerizzata (TC) e Risonanza Magnetica (RM)

L'esame ecografico può essere integrato con altre metodiche di diagnostica per immagine, come la *TC* e la *RM con mezzo di contrasto*; utili soprattutto per la maggiore sensibilità e specificità (98% - 100%) nella valutazione della trombosi a livello della vena mesenterica. La TC fornisce informazioni non solo sull'estensione della trombosi, ma anche sulla presenza di eventuali circoli collaterali; può essere considerata la metodica di prima scelta in caso si sospetti la presenza d'infarto intestinale o di epatocarcinoma (figura 3). La RM è sovrapponibile alla TC, permette però una migliore caratterizzazione dei circoli collaterali a livello della colecisti e l'eventuale presenza di biliopatia portale[80-83].

In conclusione quindi l'esame diagnostico strumentale di prima scelta, e generalmente dirimente, è l'ecografia con studio Color Doppler, eseguita da

un operatore esperto. Nei casi in cui vi siano difficoltà tecniche o dubbi diagnostici all'ecografia deve seguire una TC o RM addome con mezzo di contrasto.

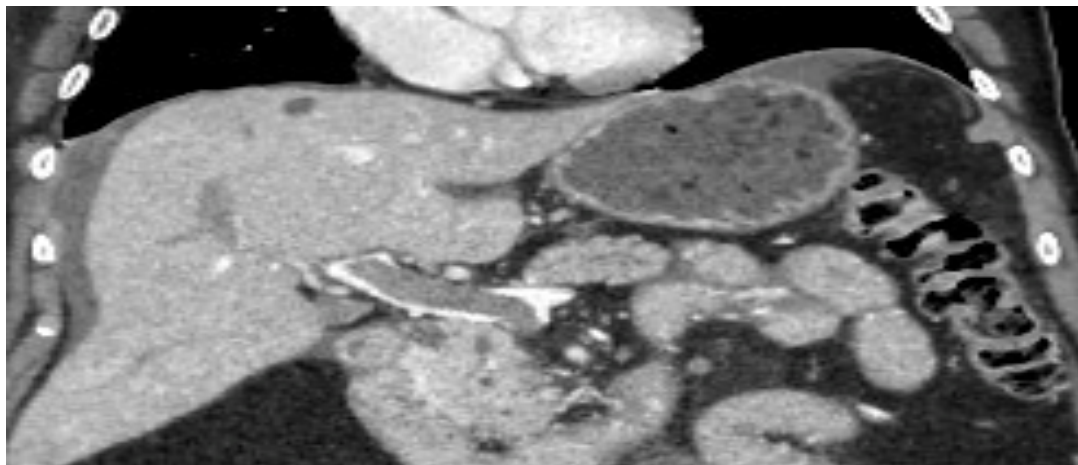


Figura 3: immagine TC di trombosi portale non neoplastica

1.9 - Trombosi portale e trapianto di fegato

La trombosi venosa portale, soprattutto quella completa, influenza i tassi di complicanze e la sopravvivenza in caso di trapianto di fegato. In passato era considerata una controindicazione assoluta al trapianto di fegato. Il primo trapianto di fegato in paziente con trombosi portale fu eseguito nel 1985 [84].

Considerazioni chirurgiche

La classificazione Yerdel della PVT è ampiamente utilizzata per classificare la trombosi portale poiché correla l'estensione della trombosi con la tecnica chirurgica ed il rischio di complicanze (figura 4)[16].

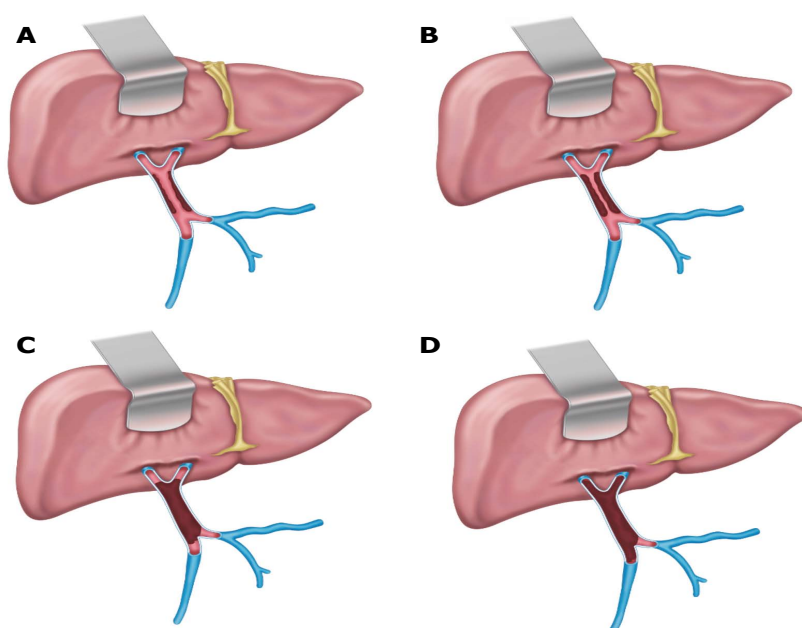


Figura 4: Classificazione di Yerdel della trombosi della vena porta

Classificazione di Yerdel	
Grado 1	Trombosi della vena porta minima o parziale (< 50% del lume del vaso) con o senza interessamento minimo della vena mesenterica superiore
Grado 2	Trombosi > 50% del lume portale, incluse le trombosi complete, con o senza minimo interessamento alla vena mesenterica superiore
Grado 3	Trombosi completa della vena porta e della porzione prossimale della vena mesenterica superiore con pervietà della porzione distale
Grado 4	Trombosi completa della vena porta e della vena mesenterica superiore

La diagnosi di PVT prima dell'intervento chirurgico e la sua definizione mediante la classificazione di Yerdel consentono un'adeguata selezione dell'organo e una corretta pianificazione della procedura chirurgica da utilizzare. La diagnosi intraoperatoria di PVT può causare alcuni problemi come un aumento del tempo necessario per l'espanto chirurgico, un aumento del rischio di sanguinamento significativo e prolungato tempo di ischemia a freddo per il graft selezionato. Secondo la classificazione di Yerdel per i gradi da I a III, le tecniche chirurgiche includono la trombectomia, con o senza creazione di un innesto d'interposizione, seguita

da un'anastomosi porto-portale diretta. Nel caso in cui il lume della vena porta risulti ridotto di calibro a causa della cicatrizzazione del trombo, si può utilizzare la vena iliaca del donatore come innesto per creare così una vena pervia e di diametro ampio. La Trombectomia può essere ancora eseguita in caso di PVT di grado III dopo un'attenta valutazione della vena porta sino alla confluenza con la vena mesenterica superiore e con la vena splenica e mediante una completa estrazione del trombo.

In alcuni centri, i casi di PVT di grado IV, ed alcuni di grado III, vengono considerati come una controindicazione assoluta al trapianto di fegato, mentre vengono presi in carico da centri più esperti. In questi casi possono essere necessarie complesse tecniche di ricostruzione vascolare che prevedono l'utilizzo di innesti meso-portali mediante vene del donatore o innesti vascolari sintetici, creazione di shunt porto-cavali o arterializzazione della vena porta. Queste complesse procedure chirurgiche utilizzate per PVT di grado IV, portano ad un elevato rischio (circa il 50%) di ipertensione portale post-trapianto [17]. Esistono alcuni casi di pazienti con trombosi di grado avanzato che sono stati sottoposti a trapianto multiviscerale [85]. La procedura viene eseguita solo in pochi centri, ma dovrebbe essere presa in considerazione in pazienti con disfunzione intestinale grave dovuta a ischemia venosa porto-mesenterica o in caso di sanguinamento gastrointestinale refrattario dovuto ad una severa condizione di ipertensione portale ed una estesa PVT.

Outcome del trapianto di fegato con PVT

Un grande studio americano ha valutato l'outcome post-trapianto epatico su 22291 soggetti cirrotici con una prevalenza di PVT del 4,02% (n = 897) tra settembre 2001 e dicembre 2007. La PVT è stata classificata in base al grado, o se occlusiva o non occlusiva. In questa coorte di pazienti la presenza di PVT è stata associata ad una maggiore mortalità post-trapianto solo durante il primo anno di follow-up (HR = 1.32; p = 0.02) [59]. Un altro studio condotto su 1491 pazienti trapiantati tra gennaio 2000 e agosto 2012

ha dimostrato che la presenza di PVT era associata ad un significativo aumento dell'utilizzo intraoperatorio di sangue e derivati e dei tempi operatori, tuttavia senza nessuna differenza in termini di sopravvivenza [86]. Diversi lavori hanno descritto l'outcome in relazione alla classificazione della trombosi. Nei soggetti con PVT non occlusiva, la mortalità post-trapianto era sostanzialmente uguale a quella dei pazienti senza PVT [16,87,67]. I tassi di mortalità aumentano in caso di PVT occlusiva; la gestione di questi casi dovrebbe essere affidata a grandi centri con maggiore esperienza nella gestione chirurgica della PVT. In una revisione di 25753 trapianti eseguiti in diversi centri tra il 1984 e il 2008 il tasso di mortalità a 30 giorni e ad 1 anno per i soggetti con PVT era superiore a quelli senza PVT (10,5% e del 18,8% contro il 7,7% e il 15,4%): solo la PVT era responsabile di questa differenza [87]. I tassi di mortalità erano più alti ancora nei soggetti con PVT di grado IV. Studi condotti su riceventi in cui l'end-to-end anastomosi portale non era eseguibile hanno riportato alti tassi di morbidità post-operatoria dovuti all'ipertensione portale persistente e alti tassi di mortalità precoce post-operatoria (25%) [88-90]. Tuttavia dati più recenti provenienti da centri ad alto volume con esperienza specifica nel trattamento chirurgico della trombosi portale non mostrano alcun effetto della PVT sulla sopravvivenza. Due studi hanno fornito dati sull'outcome di pazienti con PVT di grado III e IV. I risultati di questi centri sono hanno mostrato un significativo miglioramento: Ravaioli et al [14] non hanno riscontrato differenze di sopravvivenza per i pazienti con PVT completa quando i loro dati di 10 anni sono stati limitati agli ultimi 5 anni) [14].

Quindi ad oggi, grazie alle innovazioni scientifiche e tecniche in ambito medico-chirurgico, il trapianto di fegato non è controindicato nei pazienti con trombosi portale. Tuttavia la trombosi può essere considerata uno svantaggio in termini di gestione operatoria, complicanze intra/peri-operatorie e si associa, qualora sia completa, ad una minore sopravvivenza nel breve termine dopo l'intervento.

PVT conseguente a trapianto di fegato

La trombosi della vena porta che insorge dopo il trapianto epatico, specialmente nelle fasi precoci, è predittore di una prognosi sfavorevole [91]. Il tasso d'incidenza della PVT post-trapianto in soggetti senza una storia di precedente trombosi portale è compresa tra lo 0% ed il 2% [13,15,16,92]. La PVT post-trapianto può verificarsi nel sito dell'anastomosi quando vi è una significativo dismetria di calibro con il vaso del donatore [93]. Il tasso di recidiva di PVT post-trapianto nei soggetti con pregressa PVT è invece superiore: 2% -3% [15,86,94,95]. Non è chiaro se i tassi di trombosi siano più elevati nel caso in cui siano utilizzate delle procedure chirurgiche più complesse. Non ci sono procedure standardizzate per la prevenzione della riocclusione portale post trapianto di fegato. Si pensa comunque che il rischio di recidiva della trombosi debba essere ridotto con il trapianto per la risoluzione delle anomalie emodinamiche associate alla cirrosi e all'ipertensione portale. L'approccio della gestione del rischio di recidiva di PVT deve essere tuttavia valutato assieme ai rischi di emorragia post-operatoria.

PVT e trapianto da vivente

Il trapianto da donatore vivente è eseguito in molti centri a causa di una carenza di donatori cadavere. Per la sicurezza dei donatori gli innesti parziali ottenuti dai donatori viventi hanno solo un brevissimo tratto di vena porta. Per completare l'anastomosi è quindi essenziale che vi sia una lunghezza adeguata della vena porta del ricevente, che non è sempre possibile soprattutto in caso di presenza di trombosi portale del ricevente [96]. Anche la possibilità di procurare vasi addizionali per consentire la complessa interposizione d'innesti è limitata, rendendo così il trapianto da donatore vivente per i pazienti con PVT completa tecnicamente più difficile e con elevati tassi di mortalità. Invece i risultati in presenza di PVT parziale sono sovrapponibili a quelli di riceventi senza PVT [97]. Per i casi PVT completa è stato tentato l'uso della vena ombelicale ricanalizzata, della vena safena del donatore o del destinatario, o le vene epatiche del fegato cirrotico espiantato.

Un'altra possibilità è quella di utilizzare i vasi crioconservati da cadavere o donatori cadavere, ma il loro uso è stato associato a esiti peggiori a causa di un aumentato rischio di riocclusioni [98]

1.10 – Gestione della trombosi venosa portale nella cirrosi

La storia naturale della PVT nella cirrosi rimane tuttora un argomento ancora controverso: questo ha reso difficile la possibilità di creare un modello di gestione comune. Come abbiamo già visto nel paragrafo precedente, la presenza di PVT influisce negativamente sulla chirurgia del trapianto di fegato ed anche sul suo outcome. Nei candidati a trapianto di fegato, l'obiettivo principale è quello di raggiungere la ricanalizzazione, almeno parziale, per consentire una tradizionale anastomosi termino-terminale. Se non si riesce a raggiungere la ricanalizzazione, allora l'obiettivo è prevenire l'estensione del trombo, soprattutto alla vena mesenterica superiore. Per raggiungere questi obiettivi è quindi fondamentale eseguire un attento screening sia durante lo studio pre-trapianto che durante il periodo di follow up. Nei pazienti con PVT vi sono diverse possibili opzioni terapeutiche per quanto riguarda il trattamento: terapia anticoagulante, shunt transgiugulare intraepatico portosistemico (TIPSS) e procedure endovascolari con fibrinolisi. L'uso di strategie di prevenzione primaria potrebbe essere preso in considerazione per i pazienti a rischio di sviluppo di PVT.

La trombosi venosa portale nella cirrosi è associata ad un alto rischio di emorragia da varici esofagee, maggiore rispetto a quella dei pazienti con cirrosi senza PVT: quindi è fondamentale una valutazione endoscopica delle varici del tratto gastrointestinale superiore [82].

1.10.1 - Terapia anticoagulante

Pochi studi in letteratura hanno valutato il beneficio della terapia anticoagulante della trombosi portale nel paziente con cirrosi.

Ad oggi, sei studi pubblicati descrivono l'uso della terapia anticoagulante, sia con warfarin (con l'obiettivo INR 2-3) sia con eparina a basso peso molecolare, in 199 pazienti cirrotici, per un periodo compreso tra 6 mesi a 302 giorni [7,55,83-86]. Due case report hanno descritto l'uso di rivaroxaban, un inibitore orale del fattore Xa, nella gestione della PVT acuta in sei soggetti con cirrosi ben compensata (Child Pugh A) [87,88]. Fatta eccezione degli studi di Villa et al [55] e Senzolo et al [85], tutti gli studi riportati sono o caso-controllo o retrospettivi condotti su pazienti cirrotici e trombosi portale acuta parziale o occlusiva. Nessuno studio ha valutato il trattamento della PVT cronica associata a cavernoma.

Prevenzione primaria

Villa et al [68] hanno eseguito uno studio randomizzato controllato il cui obiettivo era quello di dimostrare l'efficacia e la sicurezza della somministrazione di enoxaparina (4000 UI al giorno) per 48 settimane in 70 pazienti affetti da cirrosi epatica con Child Pugh compreso tra B7 e C10 e senza PVT (34 braccio attivo, 36 controlli). A 48 settimane, nessuno dei pazienti del gruppo attivo aveva sviluppato trombosi venosa portale, rispetto ai 6 su 36 (16,6%) del gruppo dei controlli ($P = .025$). A 96 settimane, nessun paziente in trattamento con enoxeparina aveva sviluppato una PVT, a differenza dei 10 su 36 (27,7%) del gruppo dei controlli ($P = .001$). Al termine del periodo di follow-up, l'8,8% dei pazienti del gruppo trattato e il 27,7% dei controlli aveva sviluppato PVT ($p = 0,048$). Inoltre i tassi di scompenso epatico (ascite, encefalopatia, peritonite batterica, portale sanguinamento ipertensiva) erano significativamente più bassi nel braccio di trattamento (38,2%) rispetto ai controlli (83%, $p < 0,0001$). Il trattamento con enoxaparina è stato associato ad una riduzione della traslocazione batterica, probabilmente responsabile dei minori tassi di scompenso. Inoltre non sono stati riportati effetti collaterali rilevanti o eventi emorragici.

Prevenzione secondaria

Pochi studi in letteratura hanno valutato il beneficio della terapia anticoagulante della trombosi portale nel paziente con cirrosi.

Senzolo et al [99] hanno valutato prospetticamente il trattamento con eparina a basso molecolare (nadroparina) per almeno 6 mesi in 35 pazienti cirrotici (mediana MELD 12,6 MELD nel braccio attivo) con PVT parziale o completa, confrontandolo con lo standard care su 21 soggetti di controllo. Nel braccio attivo l'incidenza di ricanalizzazione completa era del 60%, con stabilizzazione o ricanalizzazione parziale del 20%. Nel gruppo dei controlli la ricanalizzazione è avvenuta in un unico soggetto (5%) con ricanalizzazione parziale o stabilizzazione in 5 pazienti (24%) e con un'incidenza di progressione del 71,4%.

Delgado et al.[100] hanno studiato una popolazione di 55 pazienti cirrotici, di cui il 75% con trombosi parziale e Meld score medio 12,8. In tutti i pazienti è stata eseguita trattamento anticoagulante (mediana terapia 6,3 mesi, mediana follow up 19 mesi), 29 trattati con antagonisti della vitamina K (VKA) e 26 con eparina a basso peso molecolare (EBPM). La ricanalizzazione completa è stata ottenuta nel 45% dei casi e parziale nel 15% dei casi. L'unico fattore predittivo è risultato essere l'inizio precoce della terapia dopo la diagnosi (<14 giorni).

Amitrano et al.[101] hanno pubblicato uno studio su 28 pazienti con trombosi portale trattati con EBPM. Nella popolazione studiata l'83% aveva una trombosi parziale, e il 46% degli individui un Child B o C. Tutti i soggetti sono stati trattati con enoxaparina (200 U/Kg/d) per 6 mesi. Dopo 6 mesi, previa valutazione della pervietà del flusso portale, la terapia è stata in caso di risposta parziale e interrotta nei soggetti con risposta completa o in quelli senza risposta. La ricanalizzazione a 6 mesi è stata completa nel 33% dei casi, parziale nel 50% dei casi che hanno quindi continuato la terapia con una ricanalizzazione del 86% dopo altri 6 mesi. Globalmente la completa ricanalizzazione è stata ottenuta nel 75% degli individui con una mediana di trattamento di 11 mesi.

Un importante studio caso-controllo di *Francoz et al.*[9], è stato redatto nel 2005; studio che ha preso in considerazione 29 individui con trombosi portale in lista per il trapianto di fegato. Venti soggetti avevano una trombosi parziale (69%), i restanti 9 completa (31%). Dieci non hanno ricevuto terapia anticoagulante, mentre 19 sono stati trattati con VKA. Nei soggetti non trattati la trombosi è rimasta stabile in 4 individui ed è progredita in 6. Nei 19 trattati la completa ricanalizzazione è stata ottenuta in 8 casi (42%). La differenza è risultata statisticamente significativa in favore del trattamento anticoagulante. In questo studio non vi è stata alcuna evidenza che il trattamento anticoagulante aumenti il rischio di sanguinamento durante la chirurgia o aumenti la durata dell'intervento chirurgico.

La media e la mediana del INR nei pazienti trattati con VKA, prima di iniziare la terapia, nello studio di *Delgado et al.* è risultata essere di 1.3 (1.1-1.57) e il range terapeutico del INR mantenuto nei due studi analizzati si attestava tra 2-3, con l'obiettivo di rimanere più vicino possibile al valore di 2,5[100].

La problematica maggiore riguarda la gestione del valore di INR, poiché il soggetto con cirrosi parte già da un valore alterato. Gli antagonisti della vitamina K favoriscono anche la diminuzione della proteina C, contribuendo allo squilibrio coagulativo tipico del cirrotico. Questa tipologia di farmaci potrebbe non essere così sicura nella gestione della trombosi portale in corso di cirrosi, sebbene i dati sulle complicanze emorragiche non siano del tutto concordanti[102].

I rischi del trattamento con EBPM sono invece legati alla scarsa conoscenza del profilo farmacodinamico della molecola in corso di cirrosi epatica, alla difficoltà di identificare il dosaggio a causa delle frequenti variazioni di peso del paziente cirrotico (il volume di distribuzione risente della presenza di edema e ascite) e alla difficoltà di monitorare la concentrazione del farmaco nel sangue tramite la misura dell'attività anti-fattore X_a (normalmente permette una valutazione indiretta della concentrazione del farmaco, ma non risulta affidabile in corso di cirrosi)[102].

Secondo i dati attuali la scelta del tipo di farmaco dipende dall'esperienza del centro e modulata sulle caratteristiche del paziente da trattare.

Per quanto la durata del trattamento anticoagulante, dalla revisione della letteratura, il maggior tasso di ricanalizzazione si ha tra 6-12 mesi di trattamento. Nei soggetti che non rispondono la terapia può essere continuato con la finalità di prevenire un'eventuale progressione. Sulla probabilità di ricanalizzazione incide soprattutto un inizio precoce della terapia, entro 6 mesi dalla prima diagnosi di trombosi portale (*Senzolo et al*[99]). Nello studio di *Delgado et al*[100] la miglior risposta è stata dei soggetti con inizio della terapia entro i 14 giorni.

Quindi, tra gli studi riportati il trattamento con terapia anticoagulante, ha complessivamente mostrato tassi di ricanalizzazione tra il 39,3% ed il 75%, e una incidenza di progressione della trombosi tra 0% e 14,3%.

Quali pazienti trattare con terapia anticoagulante

Il trattamento anticoagulante, come abbiamo precedentemente analizzato, è associato ad un buon tasso di ricanalizzazione. Tuttavia non vi sono ancora indicazioni precise su quali pazienti possano beneficiarne maggiormente. L'impatto della trombosi portale sulla cirrosi è ancora largamente sconosciuto e i benefici della ricanalizzazione, in termini di riduzione delle complicanze, sono stati dimostrati solo in poche situazioni particolari.

Ad oggi le indicazioni sul trattamento riguardano i pazienti in lista trapianto; *Francoz et al.* hanno dimostrato come la ricanalizzazione completa o parziale sia associata ad una maggiore sopravvivenza a 2 anni dal trapianto [9]. Osservazione supportata da altri 2 studi; uno ha dimostrato un aumento della mortalità del 32% nei pazienti trapiantati con trombosi portale [103], mentre l'altro ha sottolineato l'impatto negativo della PVT post-trapianto nei pazienti con MELD <15 al momento dell'intervento[104]. Gli individui con trombosi hanno inoltre un aumentato rischio recidiva post-trapianto e di conseguenza di dover subire un altro trapianto di fegato.

Il trattamento è indicato nelle trombosi del sistema portale, qualora in acuto si estendano alla vena mesenterica, per ridurre la possibilità d'insorgenza d'infarto intestinale e nei soggetti cirrotici con trombofilia ereditaria o acquisita (es. mutazione di JAK-2).

Complicanze del trattamento

Il trattamento anticoagulante della PVT, nel paziente con cirrosi, è legato alla preoccupazione di aumentare il rischio di sanguinamento e di aggravare il quadro coagulativo già di per sé instabile. Tuttavia il rischio di emorragia gastrointestinale, durante l'ipertensione portale, risente principalmente dei livelli di pressione portale più che della sottostante coagulopatia da insufficienza epatica o da terapia anticoagulante. La terapia quindi non dovrebbe favorire il sanguinamento, ma potrebbe comunque aggravarne la severità. Infatti negli studi pubblicati l'incidenza delle complicanze emorragiche è < 15%.

Fatta eccezione dello studio di Delgado et al [100], tutti i pazienti trattati con terapia anticoagulante sono stati sottoposti a screening per lo studio delle varici esofagee, con legatura endoscopica profilattica delle varici a rischio di sanguinamento prima dell'inizio della terapia anticoagulante. Sono stati generalmente esclusi i pazienti con cavernoma. Negli studi condotti su pazienti sui quali è stata eseguita l'eradicazione endoscopica preventiva delle varici (n = 144) ci sono stati 4 episodi di sanguinamento da varici durante la terapia. 6 episodi di emorragia da varici si sono invece verificati nei 57 soggetti di controllo.

Senzolo [99] ha riportato un caso di emorragia cerebrale con conseguente emiparesi durante il trattamento.

Dei 19 pazienti trattati, da *Francoz et al.*[42], con VKA (mediana del trattamento 8,1 mesi) solo uno ha manifestato un episodio di sanguinamento dovuto ad ulcera esofagea post legatura endoscopica di varici. Lo studio non dà informazioni riguardo alla severità dell'ipertensione degli individui selezionati, né riguardo alla profilassi dei sanguinamenti gastrointestinali.

Secondo lo studio di *Senzolo et al.*[99] le complicanze emorragiche dovute all'ipertensione portale sarebbero più frequenti nei pazienti con PVT non trattata, con una differenza però non statisticamente significativa (P=0,09). I pazienti trattati sviluppano invece più frequentemente complicanze emorragiche non relate all'ipertensione (epistassi, ematuria e un episodio di emorragia cerebrale).

Secondo i dati attualmente disponibili quindi le complicanze emorragiche sono legate più frequentemente all'utilizzo degli antagonisti della vitamina K (VKA), dato non statisticamente confermato, e soprattutto ai valori di piastrine. Una conta piastrinica $< 50.000/l$ correla con un elevato rischio di sanguinamento nei pazienti cirrotici trattati [102]. Infine prima di iniziare la terapia anticoagulante è fondamentale eseguire uno screening delle varici esofagee e impostare una terapia profilattica basata sull'eradicazione endoscopica delle varici a medio-alto rischio o sul trattamento con beta-bloccanti non-selettivi. La legatura è consigliata soprattutto nei pazienti che già hanno avuto episodi di sanguinamento.

Non c'è consenso su quale anticoagulante sia meglio utilizzare: l'eparina a basso peso molecolare può essere somministrata fino al momento del trapianto, ma richiede la somministrazione di un'iniezione quotidianamente. Il Warfarin richiede il continuo monitoraggio dell'INR ed altera il MELD dei pazienti.

Nuovi anticoagulanti orali

I nuovi anticoagulanti orali agiscono mediante l'inibizione diretta della trombina o fattore di attivazione Xa, e sono stati approvati per la prevenzione del tromboembolismo venoso primario o ricorrente, o la prevenzione dell'ictus nella fibrillazione atriale non valvolare [105-108]. I loro vantaggi pratici includono la somministrazione orale, la mancanza di qualsiasi esigenza di monitoraggio con esami del sangue, e nessun effetto sull'INR, elemento importante per il calcolo del MELD. I nuovi anticoagulanti orali non hanno alcun antagonista, e questo è molto importante se si considerano i rischi di complicanze emorragiche dei singoli pazienti [109]. Tuttavia antagonisti specifici, come Andexanet sono in fase di studio.

Recenti case report descrivono l'uso di rivaroxaban per trattare la PVT acuta nella cirrosi ben compensata. Tuttavia il farmaco non è stato valutato in pazienti con cirrosi scompensata, in cui esistono timori che i suoi effetti farmacologici possano essere modificati [110].

1.10.2. – Shunt Porto-Sistemico Intraepatico Transgiugulare (TIPS)

La TIPS (con stent nudi o ricoperti) può essere un'opzione di trattamento per la trombosi portale come alternativa alla terapia anticoagulante, in particolare quando concomitano gravi complicanze dell'ipertensione portale (emorragia da varici e/o ascite recidivanti o refrattarie) o controindicazioni assolute alla terapia anticoagulante. L'obiettivo della TIPSS è quello di ricanalizzare la vena porta e ripristinare il flusso portale a bassa resistenza tramite lo shunt, impedendo così trombosi ricorrenti. La TIPSS può avere un ruolo importante nei candidati al trapianto di fegato nel mantenimento della pervietà della vena porta, evitando la progressione della PVT, e migliorando l'esecuzione tecnica del trapianto; la TIPSS infatti può impedire l'occlusione totale della vena porta nei pazienti in lista trapianto aventi PVT parziale [111]. Non ci sono tuttavia studi che mettono a confronto la terapia anticoagulante, la TIPSS ed il trattamento conservativo nella gestione della PVT nella cirrosi.

E' stata pubblicata l'esperienza dell'utilizzo della TIPSS in più di 200 soggetti con cirrosi e trombosi venosa portale [111-118]. Sono stati riportati tassi di fattibilità compresi tra il 70% e il 100%. Il posizionamento di successo della TIPSS è associato ad un miglioramento della clinica, bassi tassi di ricorrenza della trombosi, e basso tassi di sanguinamento portale ricorrente dovuto all'ipertensione portale.

A causa dei bassi tassi di ricorrenza della trombosi dopo posizionamento di TIPSS, la terapia anticoagulante è probabilmente indicata solo in presenza di uno stato pro-trombotico documentato [111,114,115].

L'utilizzo della TIPSS è stato descritto in pazienti cirrotici con PVT e complicanze dovute all'ipertensione portale. D'Avola et al. [111] hanno descritto l'uso della TIPSS in 15 soggetti cirrotici con PVT parziale in attesa di trapianto. Questi pazienti sono stati confrontati con 8 controlli non sottoposti a TIPSS. Non si sono verificate complicanze significative associate alla procedura TIPSS. Tra i due gruppi non si sono rilevate differenze tra i risultati post-trapianto, i tempi operatori del trapianto o l'uso di emoderivati. Wang ed al [112] hanno confrontato un gruppo di 25 pazienti con cirrosi e

trombosi portale trattati con successo con TIPSS con una coorte di 25 pazienti con cirrosi e PVT che sono stati gestiti in modo conservativo. Il riuscito posizionamento della TIPSS è associato ad una ricanalizzazione della vena porta ed un tasso di sanguinamento da varici non significativamente più basso. È interessante notare che non sono state riscontrare differenze nella sopravvivenza tra i due gruppi, che sono stati seguiti per una media di 25,1 mesi.

Complicanze e fallimento tecnico

Una trombosi venosa del tronco principale molto estesa oppure l'assenza di un ramo intraepatico pervio disponibile per essere punto, può essere responsabile del fallimento della procedura [111, 113, 115, 117]. Tassi di successo più bassi sono stati riportati in presenza di cavernoma [111,115], o in caso di utilizzo di stent coperti [115]

La TIPSS inoltre, rispetto alla terapia anticoagulante, è associata ad un maggior rischio di sviluppare encefalopatia epatica [119]. Han et al [112] e Luca et al [114] hanno riportato tassi di encefalopatia post-TIPSS tra il 25% e il 32%, anche se Senzolo et al. [116] hanno invece riportato solo un caso encefalopatia su 28 soggetti.

1.10.3 – Fibrinolisi endovascolare

I risultati pubblicati di esperienze di trombolisi in pazienti non cirrotici sono stati deludenti, con alta incidenza di gravi complicanze emorragiche e bassi tassi di ricanalizzazione [63,120-121]. L'esperienza della trombolisi, da solo o in combinazione con TIPSS, in pazienti cirrotici con TVP è limitata [122,123].

CAPITOLO SECONDO

RAZIONALE ED OBIETTIVI DELLO STUDIO

Come descritto nel capitolo precedente, la trombosi del sistema venoso portale rappresenta una complicanza relativamente frequente della cirrosi epatica. Studi condotti mediante ecografia hanno dimostrato una prevalenza che va dall'1% al 25% nei pazienti cirrotici. La prevalenza della PVT aumenta all'aumentare della severità della malattia, essendo circa dell'1% nei pazienti con cirrosi compensata ed arrivando anche al 25% nei pazienti in lista trapianto.

In letteratura i dati inerenti l'impatto della PVT sulle complicanze e sulla sopravvivenza del paziente cirrotico risultano contrastanti probabilmente per l'esiguo numero di studi ad ampia casistica.

Anche la gestione terapeutica ottimale della PVT in soggetti con cirrosi rappresenta tuttora oggetto di dibattito e non esistono raccomandazioni generali né linee guida a riguardo. Diversi studi hanno dimostrato come i pazienti trattati con terapia anticoagulante vadano incontro ad una buona percentuale di ricanalizzazione completa o parziale (42-82% dei casi) a fronte di un basso numero di eventi emorragici associati alla terapia stessa (<5%); nei medesimi studi il dato che emerge invece nei pazienti non trattati è l'alta percentuale di progressione della trombosi (48%-71% dei casi) [102]. Inoltre gli studi pubblicati ad oggi sono costituiti da un numero relativamente piccolo di pazienti, che non permette sufficiente stratificazione per possibili variabili associate ad eventi clinici.

Ne deriva quindi come la storia naturale della PVT nel paziente cirrotico, trattato o non trattato con terapia anticoagulante, sia ancora oggi non del tutto conosciuta, così come la sua migliore gestione clinica e terapeutica. Tale dato, raccolto su una casistica ampia di pazienti, sarebbe importante per conoscere il decorso spontaneo della patologia e quindi valutare il possibile beneficio della terapia anticoagulante in assenza di studi randomizzati controllati.

La disomogeneità dei dati riportati in letteratura ci ha spinti quindi ad analizzare la casistica della patologia nel nostro policlinico “S.Orsola-Malpighi” di Bologna (Italia), e dell’Istituto Regionale di Gastroenterologia ed Epatologia di Cluj-Napoca (Romania), prendendo in considerazione sia i pazienti in lista trapianto sia quelli transitati presso gli ambulatori di diagnostica per immagini e/o di epatologia dal 01/01/ 2008 al 01/12/2015. L’intento è stato quello di maturare un’esperienza diretta sulle caratteristiche cliniche dei soggetti interessati, così come sulla loro gestione terapeutica all’interno del vasto studio osservazionale.

Obiettivi dello studio

Obiettivo primario

- Descrizione della storia naturale della trombosi portale nel paziente cirrotico in termini di tasso di ricanalizzazione, stabilità o progressione della trombosi e di eventi emorragici sia in pazienti non trattati farmacologicamente sia in pazienti che hanno intrapreso una terapia anticoagulante.

Obiettivi secondari

- La ricerca di variabili clinico-laboratoristiche associate alla somministrazione o meno di anticoagulanti ed alla loro tipologia e dosaggio.
- Identificare la presenza di fattori prognostici tra le caratteristiche clinico-demografiche dei pazienti affetti da trombosi portale su cirrosi.

CAPITOLO TERZO

PAZIENTI E METODI

Disegno dello studio

Lo studio è di tipo osservazionale, retrospettivo, multicentrico a livello dell'A.O.U. di Bologna, Policlinico S. Orsola-Malpighi (Italia) e dell'Istituto Regionale di Gastroenterologia ed Epatologia di Cluj-Napoca (Romania).

Criteri d'inclusione ed esclusione

Criteri d'inclusione

- età adulta (>18 anni)
- cirrosi epatica
- pazienti con trombosi portale non neoplastica documentata da tecniche di imaging presi in carico da Unità Operative dell'A.O.U Sant'Orsola-Malpighi e dell'Istituto Regionale di Gastroenterologia ed Epatologia di Cluj-Napoca (Romania) dal 01/01/ 2008 al 01/12/2015
- firma del consenso informato

Criteri d'esclusione

- assenza di variabili clinico demografiche
- nessuna notizia sul follow up dopo la visita iniziale (drop out)
- follow-up inferiore a 3 mesi
- mancanza d'informazioni sulla presenza assenza di tumore epatico
- neoplasie extraepatiche attive o in trattamento al momento della diagnosi di trombosi portale.

Pazienti

Da Gennaio 2008 a Dicembre 2015 abbiamo retrospettivamente individuato una coorte di 200 pazienti affetti da trombosi non neoplastica del sistema portale, transitati presso il Policlinico S. Orsola-Malpighi di Bologna (Italia) e presso l'Istituto Regionale di Gastroenterologia ed Epatologia di Cluj-Napoca (Romania).

Sono stati inclusi nello studio sia pazienti che hanno ricevuto terapia anticoagulante sia pazienti non trattati.

14 pazienti sono stati esclusi dallo studio poichè non è stato possibile ricostruire la storia della trombosi portale secondo i criteri d'esclusione precedentemente elencati. 3 pazienti sono stati esclusi per la presenza di patologia neoplastica attiva al momento della diagnosi, 1 per assenza di cirrosi epatica.

182 pazienti sono quindi entrati a far parte dello studio. Di questi 101 non trattati e 81 trattati mediante terapia anticoagulante.

Tutti i pazienti sono stati seguiti presso gli ambulatori di epatologia con esami ematochimici, tecniche di imaging (ecografia dell' addome superiore, tomografia computerizzata e risonanza magnetica) ed Esofagogastroduodenoscopia (EGDS).

Il tempo di follow up è stato calcolato dall'insorgenza della trombosi (primo esame imaging in cui era descritta) fino al decesso, trapianto o all'ultimo controllo noto.

Non sono stati esclusi i pazienti affetti da epatocarcinoma, tuttavia dopo l'esclusione di trombosi neoplastica mediante metodiche di imaging.

Di tutta la popolazione in studio sono state valutate le caratteristiche demografiche, l'eziologia della cirrosi, l'estensione della trombosi portale, l'eventuale trattamento anticoagulante, l'evoluzione della patologia nel tempo e la presenza di complicanze emorragiche.

I pazienti sono stati valutati fino alla morte, al trapianto di fegato (LT) o alla fine dello studio.

Tecniche di imaging

La diagnosi e la valutazione (grado ed estensione) della PVT è stata eseguita utilizzando i seguenti esami di imaging: ecografia Doppler, angio-tomografia computerizzata (CT) e risonanza magnetica (RM). La presenza di trombosi portale è stata definita come l'assenza parziale o totale di flusso nel lume del tronco della vena porta, nei suoi rami intraepatici, nella vena splenica (SV), o nella vena mesenterica superiore associata alla presenza di materiale solido all'interno della vena.

La presenza di circoli collaterali porto-portali è stata definita come cavernoma portale.

La trombosi è stata considerata completa quando vi era assenza totale di flusso venoso dovuto alla presenza di materiale solido occludente l'intero lume del vaso. In tutti i restanti casi la trombosi è stata considerata come parziale.

E' stata invece considerata come progressione della trombosi un incremento del 50% dell'estensione del trombo all'interno del lume del vaso già interessato oppure l'estensione della trombosi a livello di un altro vaso del sistema portale non coinvolto al momento della diagnosi.

La ricanalizzazione, anch'essa valutata mediante Doppler, TC o RM è stata considerata completa quando il tronco della vena porta, i suoi due rami principali, la vena splenica e la vena mesenterica superiore erano tutti i pervi. La ricanalizzazione è stata giudicata parziale quando vi era la riduzione di almeno il 50% dello spessore del trombo. Nei casi restanti la trombosi è stata considerata stabile.

Sono stati valutati i seguenti punti finali: tasso di ricanalizzazione parziale o completa, la sicurezza della terapia anticoagulante valutando gli eventi emorragici, e il tasso di riocclusione dopo ricanalizzazione.

I dati epidemiologici, clinico-laboratoristici e di imaging sono stati valutati retrospettivamente e registrati su una scheda di raccolta dati specificamente progettato per lo studio. Il protocollo è stato esaminato e approvato dal comitato etico locale.

Nei pazienti trattati la risposta alla terapia è stata valutata con controlli imaging circa ogni 3-6 mesi.

Analisi statistica

L'analisi statistica è stata condotta utilizzando il pacchetto statistico SPSS 21.0 (SPSS Inc., Chicago, Illinois, USA).

Le variabili continue, espresse come media e deviazione standard (SD), sono state confrontate utilizzando test t di Student.

Le variabili categoriche, espresse come numero assoluto e percentuale, sono state confrontate con il test di Fisher.

La sopravvivenza è stata definita come l'intervallo tra la diagnosi di PVT e la morte o la fine del follow-up e riportata come mediana ed intervallo di confidenza al 95% (95% CI). Le curve di sopravvivenza sono state costruite con il metodo di Kaplan-Meier e confrontate con il log-rank test.

Un p-value inferiore a 0.05 è stato considerato statisticamente significativo.

CAPITOLO QUARTO

RISULTATI

Caratteristiche della popolazione ed estensione della trombosi

Nel nostro studio sono stati retrospettivamente arruolati 182 pazienti (130 maschi e 52 femmine) affetti da cirrosi epatica e trombosi del sistema portale, seguiti per un follow up mediano di 19 mesi (range 3-94).

Le caratteristiche della popolazione al momento della diagnosi di trombosi portale sono riportate nella tabella n 2.

L'età media della popolazione studiata, al momento della diagnosi di trombosi portale, era di 57 anni ($\pm 11,2$).

La diagnosi e l'estensione della trombosi portale al momento zero è stata ottenuta mediante esame EcoDoppler in 127 pazienti (69,8%), TC in 46 pazienti (25,2%) e RM in 9 pazienti (4,9%). HCV (31%) e alcool (26,4%) sono risultate essere le cause predominanti di cirrosi epatica. Il 43,9% dei pazienti rientrava in classe Child Pugh A, il 42,8% in classe B e il 13,2% in classe C.

Il 44,5 % dei pazienti aveva ascite al momento della diagnosi e il 28% dei pazienti aveva avuto un sanguinamento da varici esofagee nei 6 mesi antecedenti alla diagnosi di PVT.

101 pazienti non hanno ricevuto terapia anticoagulante, 81 pazienti sono stati trattati. In virtù dell'obiettivo secondario dello studio, abbiamo analizzato le differenze clinico-laboratoristiche tra il gruppo di pazienti sottoposti a trattamento anticoagulante (n=81) e quelli non trattati (n=101) alla diagnosi di trombosi.

Tabella 2: Caratteristiche baseline clinico-laboratoristiche dei pazienti trattati e non trattati.

Variable	All patients (n= 182)	Treated (n= 81)	Untreated (n= 101)	P value
Age (years) (mean;SD)	57.8 ± 11.2	57.9 ± 11.1	57.7 ± 11.3	0.921
Male sex (N;%)	130 (71.4)	56 (69.1)	74 (73.3)	0.621
Etiology*				
HCV (N;%)	55 (31.0)	27 (33.3)	28 (27.7)	0.414
HBV (N;%)	21 (11.8)	11 (13.6)	10 (9.9)	0.484
HCV+HBV (N;%)	8 (4.5)	2 (2.5)	6 (5.9)	0.469
Virus + alcohol (N;%)	14 (7.9)	6 (7.4)	8 (7.9)	1
Alcohol (N;%)	47 (26.4)	14 (17.3)	33 (32.7)	0.027
NASH (N;%)	9 (5.0)	4 (4.9)	5 (4.9)	1
NASH + alcohol (N;%)	3 (1.2)	1 (1.2)	2(2.0)	1
Autoimmune (N;%)	8 (4.5)	5 (6.2)	3 (3.0)	0.301
Critpogenethic (N;%)	13 (7.3)	8 (10.0)	5 (4.9)	0.247
Liver function				
Child-Pugh class				
A (N;%)	80 (43.9)	43 (53.1)	37 (36.6)	0.035
B (N;%)	78 (42.8)	33 (40.7)	45 (44.5)	0.653
C (N;%)	24 (13.2)	5 (6.2)	19 (18.8)	0.015
MELD ≤ 9 (N;%)	43 (23.6)	29 (35.8)	14 (13.9)	0.001
Ascites (N;%)	81 (44.5)	39 (48.1)	59 (58.4)	0.181
Varices (N;%)	141 (77.5)	67 (82.7)	74 (73.3)	0.155
Laboratory tests				
Bilirubin (mg/dL) (mean;SD)	2.4 (2.1)	1.9 (1.6)	2.8 (2.4)	0.010
Platelets (mean;SD)	92.8 (72.0)	84.8 (57.2)	99.3 (81.8)	0.209
INR (mean;SD)	1.3 (0.5)	1.1 (0.3)	1.5 (0.5)	<0.0001
Tumor				
HCC at diagnosis (N;%)	30 (16.5)	13 (16.0)	17 (16.8)	1
HCC before diagnosis	41 (22.5)	19 (23.4)	22 (21.8)	0.859

Nel gruppo dei pazienti sottoposti a terapia anticoagulante si sono rilevati valori di Child Pugh score significativamente più bassi rispetto ai non trattati (Child Pugh A 53,1% vs 36,6%, p=0,035; Child Pugh C 5% vs 19% p=0,015). Anche i valori di MELD erano inferiori nel gruppo dei pazienti trattati (MELD<9 35,8%vs 13,9%, p=0,001).

Per quanto riguarda i parametri clinico-laboratoristici, i pazienti trattati al momento della diagnosi avevano valori più bassi di INR ($1,1 \pm 0,3$ vs $1,5 \pm 0,5$, p>0,0001) e di bilirubina ($1,9 \pm 1,6$ vs $2,8 \pm 2,4$, p=0,010). Nessuna differenza statisticamente significativa è emersa invece per la conta piastrinica .

Non sono emerse differenze statisticamente significative riguardanti la presenza di HCC ed il grado delle varici esofagee.

Per quanto riguarda l'estensione della trombosi portale (tabella 3), al momento della diagnosi 132 pazienti (72,5%) presentavano un interessamento del tronco portale (in 122 casi parziale e 10 casi totale); di questi 54 (40%) presentavano un'associata estensione alle branche intraepatiche ed 8 di loro anche alla vena mesenterica superiore. In 42 pazienti invece la trombosi portale era estesa solamente ad una o entrambe le branche intraepatiche con pervietà del tronco portale principale. Quindi in totale 96 (52,7%) pazienti presentavano un interessamento delle branche intraepatiche, 52(64%) appartenenti al gruppo trattato e 44(43,6%) nel gruppo non trattato ($p=0,007$). 41(22,5%) pazienti avevano un interessamento della vena mesenterica superiore ed 24(13,2%) della vena splenica. Il cavernoma portale era presente in 4 (4,9%) pazienti trattati e in 16(15,8%) pazienti non trattati ($p=0,030$).

Tabella 3: Caratteristiche baseline della trombosi portale nei due gruppi.

Variable	All patients (n= 182)	Treated (n= 81)	Untreated (n= 101)	P value
Diagnosis				
Ultrasound (N;%)	127 (69.8)	54 (66.7)	73 (72.3)	0.422
CT (N;%)	46 (25.3)	21 (25.9)	25 (24.7)	0.865
MNR (N;%)	9 (4.9)	6 (7.4)	3 (3.0)	0.162
Portal vein trunk (N;%)	132 (72.5)	59 (72.8)	73 (72.3)	1
Partial (N;%)/Total (N;%)	122 (67.0)/10 (5.5)	51 (63.0)/8 (9.9)	71 (70.3)/2 (2.0)	0.065
Intrahepatic branches	96 (52.7)	52 (64.2)	44 (43.6)	0.007
Partial (N;%)/Total (N;%)	77 (42.3)/19 (10.4)	41 (50.6)/11 (13.6)	36 (35.6)/8(7.9)	0.020
Left (N;%)/Right (N;%)/Both (N;%)	23(12.6)/45(24.7)/27(14.8)	11(13.6)/23(28.4)/17(21.0)	12(11.9)/22(21.8)/10(9.9)	0.049
Splenic vein	24 (13.2)	10 (12.3)	14 (13.9)	0.828
Partial (N;%)/Total (N;%)	21 (11.5)/3 (1.6)	10 (12.3)/0	11 (10.9)/3 (3.0)	0.285
Superior mesenteric vein	41 (22.5)	19 (23.4)	22 (21.8)	0.859
Partial (N;%)/Total (N;%)	36 (19.8)/5 (2.7)	17 (21.0)/ 2(2.5)	19 (18.8)/3 (3.0)	0.921
Cavernoma (N;%)	20 (11.0)	4 (4.9)	16 (15.8)	0.030
Splenomegaly (N;%)*	166 (94.3)	76 (9.4)	90 (89.1)	0.188

Terapia anticoagulante

81 pazienti sono stati trattati con terapia anticoagulante. Di questi 60 hanno iniziato la terapia al momento della diagnosi mentre 21 dopo la progressione di dell'estensione della trombosi precedentemente non trattata. Gli intervalli di tempo tra il momento della diagnosi e l'inizio della terapia anticoagulante sono stati i seguenti: 66/81 (81,5%) pazienti hanno iniziato il trattamento entro 6 mesi dalla diagnosi, 7/81 (8,6%) tra i 6 ed i 12 mesi, e 8/81 (9,9%) dopo i 12 mesi. I pazienti sono stati trattati per una media di 13,4 mesi (DS 14). Complessivamente 58 pazienti (70%) hanno ricevuto un trattamento per un periodo maggiore di 6 mesi e di questi 16 per oltre un anno. L'eparina a basso peso molecolare (EBPM) è stata la terapia anticoagulante utilizzata per la maggior parte dei pazienti (56/81 69,1%), seguita da Fondaparinux (15/81 18,5%) e dagli anticoagulanti orali (VKA) (10/81 12,3%). Tutti i pazienti con varici ad alto rischio al momento della diagnosi di PVT hanno eseguito un trattamento di eradicazione profilattica mediante legatura endoscopica prima di iniziare la terapia anticoagulante. 6 (7,4%) pazienti hanno interrotto la terapia per complicanze emorragiche, 3 (3,7%) per il peggioramento della piastrinopenia indotto dall'eparina ed un paziente per il rischio emorragico dovuto alle frequenti cadute legate allo stato di encefalopatia. 27 (33,3%) pazienti hanno interrotto la terapia in seguito all'avvenuta ricanalizzazione.

Tabella 4: informazioni terapia anticoagulante

Variable	Treated (n= 81)
Interval onset start therapy	
≤ 6 months (N;%)	66 (81.5)
7-12 months (N;%)	7 (8.6)
≥ 13 months (N;%)	8 (9.9)
Type of treatment	
LMWH (N;%)	56 (69.1)
VKA (N;%)	10 (12.3)
Fondaparinux (N;%)	15 (18.5)

Dose Daily (N;%) Twice daily (N;%)	54 (66.7) 27 (33.3)
EBL prior therapy	22 (27.2)
Therapy duration (months) (mean;SD)	13.4 (14)
Beta-blockers during therapy (N;%)	60 (74.1)
Causes stop therapy OLT (N;%) Bleeding complications (N;%) Thrombocytopenia (N;%) Other complications (N;%) Recanalization (N;%) Not for complications (N;%)	1 (1.2) 6 (7.4) 3 (3.7) 1 (1.2) 27 (33.3) 11 (13.6)

Outcome della trombosi portale

Dei 101 pazienti non trattati la trombosi portale è andata in contro a ricanalizzazione spontanea in 26 casi (25,7%) mentre nei restanti 75 pazienti (74,3%) la PVT non è andata incontro a risoluzione dopo una mediana di follow up di 19 mesi (range 3-94).

Nel sottogruppo di pazienti che ha mostrato una ricanalizzazione spontanea, la risoluzione è stata completa in 12 casi (48%) e parziale in 13 (52%). La ricanalizzazione si è verificata dopo un tempo medio di 5 mesi.

I dati riguardanti la progressione della trombosi sono disponibili esclusivamente per un sottogruppo di 44 pazienti. Di questi 12 pazienti (27%) hanno mostrato una progressione con estensione a tratti del sistema venoso portale non interessati al momento della diagnosi. Negli altri casi la trombosi è rimasta sostanzialmente stabile.

Tabella 5: *evoluzione trombosi nei pazienti non trattati*

	Frequenza (n° pazienti valutati)	Percentuale(%)
Ricanalizzazione spontanea	26 (101)	25,7
Completa	12 (26)	11,8
Parziale	14 (26)	13,8

Nel gruppo degli 81 pazienti trattati la ricanalizzazione si è verificata in 46 pazienti (56,8%) dopo una mediana di 5 mesi (range 1-13) di terapia. Di questi 29 hanno ottenuto una ricanalizzazione completa dopo una mediana di 6 mesi ed in dettaglio 8 entro 3 mesi, 13 entro 6 mesi, 8 entro 12 mesi.

17 pazienti hanno invece raggiunto una ricanalizzazione parziale, dopo una mediana di 3 mesi di terapia.

La trombosi è rimasta stabile in 27 pazienti (33%) ed è andata in contro a progressione in 8 pazienti (10%) dopo una mediana di follow up di 22 mesi.

Il gruppo dei pazienti trattati ha mostrato un tasso di ricanalizzazione significativamente più alto rispetto al gruppo dei non trattati ($p < 0,001$) (tabella 6).

Tabella 6: evoluzione della trombosi nei due gruppi.

Variable	All patients (n= 182)	Treated (n= 81)	Untreated (n= 101)	P value
Recanalization end of follow-up (N;%)	72 (39.6)	46 (56.8)	26 (25.7)	< 0.0001
Partial (N,%)/Total (N;%)	31 (17.0)/41 (22.5)	17 (21.0)/29 (35.8)	14 (13.9)/12 (11.9)	< 0.0001

Dei 65 pazienti che hanno iniziato la terapia entro i 6 mesi dalla diagnosi di PVT la ricanalizzazione è stata ottenuta nel 61% dei casi, mentre dei 16 che hanno iniziato la terapia dopo un intervallo di tempo maggiore di 6 mesi la ricanalizzazione è stata ottenuta nel 37% dei casi.

I pazienti con trombosi portale completa hanno mostrato tassi di ricanalizzazione non significativamente differenti dai pazienti con trombosi parziale. Quindi l'estensione della trombosi non sembra rappresentare un fattore predittivo di ricanalizzazione.

Nel gruppo dei pazienti trattati la durata del trattamento ($p=0,005$) e la doppia somministrazione giornaliera ($p=0,003$) sono risultati essere fattori predittivi di ricanalizzazione all'analisi uni e multivariata (durata terapia $p= 0,005$; HR:0,966 CI: 0.942-0.989 e doppia dose giornaliera $p= 0,003$; HR:0,410 CI: 0.223-0.735) (tabella 8).

Dopo la sospensione della terapia, dei 46 pazienti che hanno ottenuto la ricanalizzazione, 17 (36%) hanno presentato una recidiva/progressione della trombosi portale. Dei pazienti che non hanno raggiunto la ricanalizzazione, 7 hanno mostrato una progressione della trombosi in seguito alla sospensione della terapia.

Solamente 8 pazienti hanno presentato una progressione della PVT in corso di terapia anticoagulante (tabella 7).

Tabella 7: Evoluzione della trombosi nei pazienti trattati

	Frequenza/n°pazienti	Percentuale(%)
Ricanalizzazione	46/81	57
Ricanalizzazione completa	30/46	66
Ricanalizzazione parziale	16/46	34
Quadro stabile	27/81	33
Progressione durante il trattamento	8/81	12
Ricomparsa/Progressione all'interruzione del trattamento	17/46	36

Tabella 8: Fattori predittivi di ricanalizzazione nei pazienti trattati.

	Univariate analysis			Multivariate analysis	
Variable	HR	95% CI	P value	HR	95% CI
Interval onset start therapy					
≤ 6 months	Reference				
> 6 months	1.426	0.599-3.396	0.423		
Type of treatment					
LMWH	0.697	0.353-1.378	0.299		
VKA	0.548	0.169-1.776	0.316		
Fondaparinux	0.854	0.397-1.836	0.685		
Dose					
Daily	Reference				
Twice daily	0.400	0.217-0.736	0.003	0.410	0.223-0.753
Therapy duration (months)	0.965	0.942-0.989	0.005	0.966	0.942-0.989

Eventi emorragici

Durante il follow up 22 pazienti non trattati (21,8%) hanno presentato episodi di sanguinamento. In tutti i casi il sanguinamento era legato al quadro di ipertensione portale verosimilmente aggravato dalla comparsa della trombosi portale. In particolare 20 pazienti hanno manifestato una emorragia digestiva superiore (16 da sanguinamento di varici esofagee e 5 da gastropatia congestizia) ed 1 un'emorragia digestiva inferiore (sanguinamento emorroidario). Tre pazienti con sanguinamento hanno avuto più di due episodi con relativa ospedalizzazione, in due dei quali fu osservata in concomitanza anche una progressione della trombosi.

Nel gruppo dei pazienti trattati 16 (19,7%) hanno presentato episodi di sanguinamento, di cui 12 legati all'ipertensione portale (4 sanguinamenti da varici esofagee, 2 da GAVE, 6 da emorroidi), 1 episodio di porpora e 3 invece probabilmente correlati al trattamento anticoagulante (in seguito a traumi o cadute). Rilevante lo sviluppo in un paziente, a seguito di caduta, di piccoli focolai emorragici cerebrali che si sono però riassorbiti spontaneamente senza lasciare esiti. Non si sono verificate complicanze emorragiche fatali.

Tabella 9: complicanze emorragiche nei due gruppi.

Variable	All patients (n= 182)	Treated (n= 81)	Untreated (n= 101)	P value
Bleeding complications (N;%)	38 (20.9)	16 (19.7)	22 (21.8)	0.855

Outcome

Nel gruppo dei pazienti non trattati il 18% è stato sottoposto a trapianto (18/101) dopo un tempo medio dalla diagnosi di 17,2 mesi (1-72 mesi), mentre il 64% risultata ancora in vita al termine del follow up (64/101). 19 sono invece i pazienti deceduti (19%).

Per quanto riguarda il gruppo dei pazienti trattati invece, al termine del follow up 66 pazienti erano vivi (81,5%), 6 pazienti erano stati sottoposti a trapianto (7,5%) e 9 invece erano deceduti (11%).

Nel gruppo dei pazienti trattati la sopravvivenza media è stata di 70 mesi (DS 3,9) mentre nel gruppo di non trattati di 59 mesi (DS 7,26) . La curva di Kaplan-Meier ha mostrato un tasso di sopravvivenza maggiore nel gruppo dei pazienti trattati con terapia anticoagulante ($p=0,010$) (figura 5). L'analisi univariata ha mostrato che il trattamento anticoagulante, la funzione epatica espressa in Child Pugh e MELD score, la presenza di ascite ed i valori di INR e bilirubina sono associati alla sopravvivenza (tabella n.10). Tuttavia all'analisi multivariata solamente il trattamento anticoagulante è risultato essere l'unico predittore indipendente correlato alla sopravvivenza ($p=0,014$, HR:0,303, CI: 0.101-0.907).

Figura 5: sopravvivenza dei pazienti cirrotici con PVT trattati e non trattati con terapia anticoagulante al termine del follow-up.

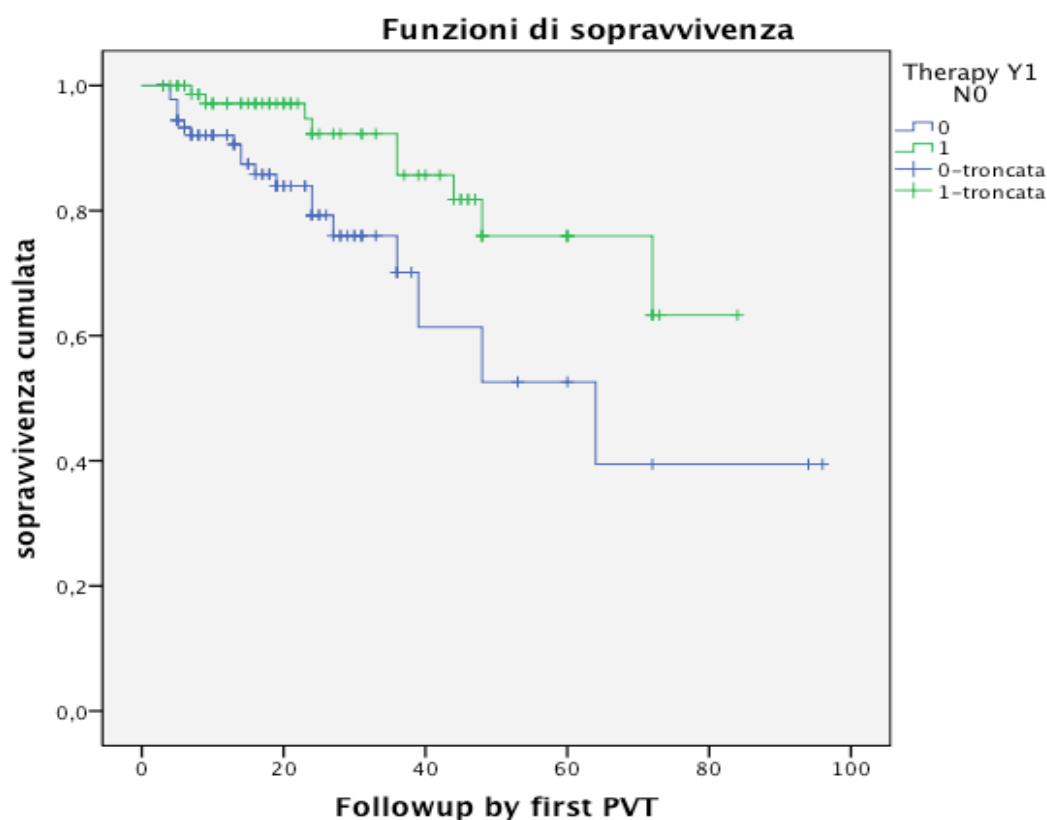


Tabella n.10: analisi univariata e multivariata dei fattori associati alla sopravvivenza.

	Univariate analysis			Multivariate analysis	
Variable	HR	95% CI	P value	HR	95% CI
Treatment					
Untreated	Reference			Reference	
Treated	0.363	0.161-0.815	0.014	0.303	0.101-0.907
Age	1.017	0.980-1.055	0.370		
Male Sex	1.021	0.459-2.272	0.959		
Etiology					
HCV	1.214	0.559-2.637	0.624		
HBV	2.169	0.513-9.164	0.292		
HCV+HBV	1.935	0.453-8.260	0.373		
Virus + Alcohol	2.351	0.821-6.810	0.115		
Alcohol	1.121	0.492-2.554	0.786		
Liver function					
Child-Pugh A	0.260	0.150-0.642	0.004	0.571	0.117-2.794
Child-Pugh B	1.254	0.596-2.638	0.551		
Child-Pugh C	5.640	2.496-12.744	< 0.0001	1.669	0.156-17.886
Child-Pugh score	1.455	1.235-1.175	< 0.0001	0.908	0.551-1.497
MELD > 9	6.654	1.571-28.180	0.010	1.581	0.151-16.524
MELD score	1.239	1.139-1.347	< 0.0001	1.235	0.966-1.578
Ascites	3.388	1.373-8.361	0.008	2.732	0.830-9.000
Varices	1.292	0.490-3.407	0.605		
Bilirubin	1.285	1.130-1.460	< 0.0001	1.041	0.762-1.421
Platelets	0.993	0.983-1.003	0.172		
INR	2.253	1.002-5.065	0.049	0.546	0.179-1.670
Tumor					
HCC at diagnosis	1.404	0.530-3.720	0.495		
HCC before diagnosis	0.687	0.235-1.959	0.473		
Portal vein trunk (N;%)	1.858	0.706-4.894	0.210		
Partial	1.691	0.631-4.534	0.297		
Total	3.534	0.941-13.272	0.062		
Intrahepatic branches	1.461	0.690-3.092	0.322		
Partial	2.117	0.481-9.313	0.321		
Total	1.579	0.348-7.157	0.554		
Splenic vein	1.538	0.577-4.101	0.390		
Partial	1.337	0.457-3.913	0.851		
Total	3.662	0.484-27.704	0.209		
Superior mesenteric vein	1.663	0.748-3.700	0.212		
Partial	1.625	0.708-3.731	0.252		
Total	2.067	0.272-15.701	0.483		
Cavernoma (N;%)	1.425	0.337-6.016	0.630		

CAPITOLO QUINTO

DISCUSSIONE

La trombosi della vena porta è una complicanza molto frequente in corso di cirrosi epatica ed il suo trattamento standard ancora non è stato stabilito né da linee guida internazionali né da conferenze di consenso. Ad oggi non sono stati ancora condotti trials randomizzati controllati e i dati riguardanti il trattamento della PVT sono basati solamente su studi di bassa qualità con casistiche ristrette.

Nonostante la sua natura retrospettiva, il nostro studio rappresenta attualmente quello con il maggiore numero di pazienti cirrotici affetti da PVT che inoltre include sia una popolazione di pazienti non trattati che trattati con terapia anticoagulante.

Per quanto riguarda la ricerca di variabili clinico-laboratoristiche associate alla somministrazione o meno di anticoagulanti, il nostro studio ha dimostrato che i pazienti trattati, rispetto ai non trattati, presentavano al momento della diagnosi valori di Child Pugh e MELD score significativamente più bassi, quindi uno stadio di patologia cirrotica meno avanzata. Questo dato riflette verosimilmente la difficoltà nel prescrivere un trattamento anticoagulante in pazienti cirrotici con malattia epatica scompensata e concomitante trombosi portale. I pazienti non trattati avevano inoltre al momento della diagnosi valori medi di INR significativamente più alti rispetto ai trattati ($1,5 \pm 0,5$ vs $1,1 \pm 0,3$ $p > 0,0001$). Questo indica come il razionale di trattamento sia stato in parte basato sul grado di compromissione della funzione coagulativa e che le principali perplessità nell'utilizzo della terapia anticoagulante, nel paziente con malattia epatica, siano tuttora prevalentemente legate alla paura di un incremento del rischio di sanguinamento. Non sono emerse invece differenze statisticamente significative riguardanti i valori piastrinici.

La trombosi è andata incontro a ricanalizzazione in 46 (56,8%) pazienti trattati e in 26 (25,7%) pazienti non trattati. Il trattamento anticoagulante migliora

significativamente il tasso di ricanalizzazione della trombosi portale nei pazienti cirrotici con PVT ($p=0,001$). Nella nostra popolazione di soggetti non trattati solo il 25,7% ha avuto una ricanalizzazione spontanea della trombosi portale. In letteratura i tassi di ricanalizzazione parziale o completa per i pazienti non sottoposti a terapia anticoagulante vanno dal 31-47%. *Luca et al.*[60] in uno studio del 2012 su 42 cirrotici con trombosi portale ha riscontrato una riduzione spontanea della trombosi nel 47,6% della popolazione con trombosi parziale. Diversi sono invece i risultati di un lavoro di *Senzolo et al.*[99] sempre del 2012 nel quale dei 21 pazienti con trombosi portale solo uno ha avuto un miglioramento spontaneo della trombosi (5%). La confrontabilità dei vari studi non è semplice ed è probabile che l'estrema variabilità dei dati in letteratura sia dovuta alle caratteristiche della trombosi portale, in termini di estensione parziale o completa, alla tipologia di popolazione studiata e alle modalità di classificazione e di valutazione della riduzione della trombosi.

Tabella 11: Risultati dei pazienti cirrotici non trattati con trombosi portale (la letteratura).

Studio	Popolazione studiata	N° di pazienti	Follow-up (media)	Ricanalizzazione spontanea o riduzione della trombosi	Estensione della trombosi
Luca et al. 2012 (retrospettivo, singolo centro)	Cirrosi epatica con PVT parziale	42	27 mesi	19(45%)	20(48%)
Senzolo et al. 2012 (prospettivo, singolo centro)	Cirrosi epatica con PVT	21	22,53 mesi	1(5%)	15(71,4%)
Francoz et al. 2005 (retrospettivo, singolo centro)	Cirrosi epatica con PVT in pazienti in lista trapianto	10	NS	0(0%)	6(60%)
Nostro studio (retrospettivo multicentrico)	Cirrosi epatica con PVT	101	19	26(25,7%)	27%

Nel gruppo dei pazienti trattati (n. 81) invece la ricanalizzazione è stata raggiunta nel 56,8% dei casi. In letteratura i tassi di ricanalizzazione in corso di terapia anticoagulante variano dal 42 a 82%. Quindi nella popolazione di soggetti trattati da noi analizzata, le percentuali di ricanalizzazione sono pienamente in linea con quelle riportate in letteratura.

Una recente metanalisi degli studi osservazionali finora condotti ha confermato che la terapia anticoagulante può portare ad un alto tasso di ricanalizzazione portale nei pazienti cirrotici [124].

Se facciamo riferimento al tipo di trattamento il tasso di ricanalizzazione completa dei pazienti trattati con VKA varia tra il 42-45% (*Francoz et al.*[9] e *Delgado et al.*[100]), mentre quello dei pazienti trattati con EBPM varia tra il 33-50% (*Senzolo et al.*[99] e *Amitrano et al.*[101]). Nel nostro studio non sono emerse differenze statisticamente significative riguardanti il tasso di ricanalizzazione in base al tipo di terapia anticoagulante somministrata.

Tuttavia un problema molto importante è quello della diversa classificazione utilizzata per la stadiazione della PVT e i diversi criteri usati per valutarne l'outcome nei vari studi condotti. Non esiste ancora nessun accordo nella definizione di risposta alla terapia anticoagulante ed i metodi utilizzati per la sua valutazione sono diversi nei vari studi. Infatti la risposta della trombosi può essere definita come completa/parziale/non risposta/progressione utilizzando dei diversi cut-off (10%,30% o 50%). Stabilire un comune accordo sull'utilizzo di un'unica classificazione per la stadiazione della patologia e per la valutazione della risposta sarebbe fondamentale per un migliore confrontabilità tra gli studi.

Nel nostro studio la durata del trattamento ($p=0,005$) e la doppia somministrazione giornaliera ($p=0,003$) sono risultati essere gli unici fattori predittivi di ricanalizzazione nei pazienti trattati.

La ricanalizzazione completa è stata raggiunta da 30 pazienti dopo una mediana di 6 mesi (in dettaglio 8 entro 3 mesi, 14 entro 6 mesi, 8 entro 12 mesi) mentre 16 pazienti hanno invece raggiunto una ricanalizzazione parziale dopo una mediana di 3 mesi di terapia. Quindi la ricanalizzazione

può essere ottenuta precocemente dopo l'inizio della terapia; tuttavia i pazienti che non mostrano una ricanalizzazione precoce potrebbero raggiungerla proseguendo la terapia anticoagulante per un periodo di almeno 12 mesi. Tale dato appare in accordo con quello rilevato da *Delgado et al* [100] in uno studio del 2012. In letteratura infatti è stata riportata una maggiore risposta alla terapia entro i 6-12 mesi. Anche *Amitrano et al.*[101], su 39 pazienti cirrotici affetti da trombosi portale in terapia con EBPM, hanno rilevato un tasso di ricanalizzazione completa del 33% e parziale del 50% dopo 6 mesi di terapia. Nei pazienti con ricanalizzazione parziale il trattamento è stato continuato per almeno altri 6 mesi, al termine dello studio il tasso di ricanalizzazione completa è stato del 75% con una mediana di trattamento di 11 mesi (7-17 mesi).

Per quanto riguarda la progressione della trombosi durante la terapia, nel nostro studio otto pazienti hanno visto progredire la trombosi durante il trattamento. *Senzolo et al.*[99] riportano 5 casi progressione della trombosi nella loro popolazione di cui 3 in pazienti trattati dopo un intervallo di tempo maggiore di 12 mesi dalla diagnosi. Tale correlazione tuttavia non è emersa nel nostro studio poiché solamente uno dei nostri pazienti andati in progressione aveva iniziato la terapia dopo 6 mesi dalla diagnosi.

Nel nostro studio dopo la sospensione della terapia, dei 46 pazienti che avevano ottenuto la ricanalizzazione (parziale o completa), 17 (36%) hanno presentato una recidiva/progressione della trombosi portale. Questi dati sono in accordo con quelli di uno studio di *Delgado et al.*[100], nel quale dei 27 pazienti che hanno interrotto il trattamento 9 hanno presentato una ricomparsa o progressione della trombosi (33%). In particolare se si considerano solo i pazienti trattati con risoluzione completa, la percentuale di ricomparsa nel nostro studio è stata del 36% (11 su 30), nello studio di *Delgado et al.*[100] del 38% (5 su 13) mentre in uno studio di *Amitrano et al.*[101] del 27% (3 su 11).

L'interruzione della terapia dopo l'ottenuta ricanalizzazione sembra essere quindi associata ad un alto tasso di recidiva di trombosi portale. Questo è verosimilmente dovuto alla persistenza dei meccanismi fisiopatologici che

sono alla base dello sviluppo della trombosi portale nei pazienti cirrotici (diminuzione della velocità del flusso venoso portale, alterato bilancio del profilo coagulativo, traslocazione batterica intestinale nel circolo porto-mesenterico). Quindi una volta raggiunta la ricanalizzazione, la terapia anticoagulante dovrebbe essere mantenuta in profilassi per evitare la ricomparsa di trombosi, soprattutto nei pazienti in lista trapianto.

Ad oggi le perplessità nell'utilizzo della terapia anticoagulante, nel paziente con malattia epatica, sono prevalentemente legate alla paura di un aumentato rischio di sanguinamento, in considerazione della compromessa funzione coagulativa e del quadro di ipertensione portale associato ad un aumentato rischio di emorragie digestive.

Il nostro studio, in accordo con la letteratura, ha dimostrato che il trattamento con terapia anticoagulante nei pazienti cirrotici con PVT è relativamente sicuro e le complicanze emorragiche legate al trattamento anticoagulante sono relativamente rare. In letteratura il tasso di complicanze emorragiche legate alla terapia è inferiore al 15% (Tabella 12).

Nella nostra casistica 16(19,7%) pazienti trattati ha presentato complicanze emorragiche, di cui solo 3 pazienti dovute al trattamento anticoagulante (per traumi o cadute) e nella maggior parte dei pazienti (9 su 81) legate al quadro di ipertensione portale (sanguinamento da varici gastro-esofagee o da emorroidi). Tutti i pazienti con varici ad alto rischio al momento della diagnosi di PVT hanno eseguito un trattamento di eradicazione profilattica mediante legatura prima di iniziare la terapia anticoagulante.

Tale dato può essere confrontato con quello rilevato da *Delgado et al.*[100] nel'analisi retrospettiva di 55 pazienti cirrotici con trombosi portale (trattati con EPBM molecolare), la percentuale di complicanze emorragiche è stata del 20% (11 pazienti su 55). Nello specifico in 6 pazienti la causa era correlata all'ipertensione portale (sanguinamento da varici), nei restanti 5 al trattamento anticoagulante. Lo stesso studio ha correlato una maggiore frequenza di sanguinamento sia alla conta piastrinica, soprattutto per valori inferiori alle 50.000/l, sia all'utilizzo di VKA. Nella nostra casistica non è emersa tale correlazione.

Nel nostro studio, 22(21,8%) pazienti del gruppo dei non trattati ha manifestato delle complicanze emorragiche. In tutti i casi, il sanguinamento era legato al quadro di ipertensione portale aggravato dalla comparsa della trombosi portale (20 emorragie digestive superiori, 16 sanguinamenti da varici esofagee, 4 da gastropatia congestizia ed 1 un' emorragia digestiva inferiore). Tuttavia nelle gruppo dei trattati e dei non trattati il dato dei sanguinamenti legati alla ipertensione portale è risultato sovrapponibile. *Senzolo et al.*[99] riportano invece una maggiore frequenza di complicanze emorragiche legate al ipertensione portale nel gruppo dei pazienti non trattati (5 su 21) rispetto ai trattati (1 su 35)

Tabella 12: Risultati e complicanze della terapia anticoagulante (la letteratura).

Studio	Popolazione studiata	N° pz	Anticoagulante	Risultato trattamento	Complicanze emorr. (n° pazienti)
Senzolo et al.(2012) Prospettico, Singolo centro	Cirrosi con trombosi portale	35	EBPM	Ricanalizzazione completa (n =12); Parziale (n=9); Invariata (n=7); Progressione (n=5)	4 (12%)
Delgado et al. (2012) Retrospettivo, Singolo centro	Cirrosi con trombosi portale	55	EBPM o VKA	Ricanalizzazione completa (n=25); Parziale(n=8) Invariata (n=22)	5 (9%)
Amitrano et al. (2010) Retrospettivo, Singolo centro	Cirrosi con trombosi portale	28	EBPM	Ricanalizzazione completa (n= 21) Parziale(n= 2) Invariata (n= 3) Progressione/ Cavernoma(2)	0%
Francoz et al.(2005) Retrospectivo. Singolo centro	Cirrosi con trombosi portale in pazienti in lista trapianto	19	VKA	Ricanalizzazione completa(n=8); Invariata(n=10); Progressione(n=1)	0%

Nostro studio	Cirrosi epatica con PVT	81	EBPM VKA FONDAP ARINUX	Ricanalizzazione completa(n=29); Parziale (n=17) Invariata(n=27); Progressione(n=8)	16 (19,7%)
---------------	-------------------------	----	---------------------------------	--	------------

Nel nostro studio il gruppo di pazienti trattati ha mostrato tassi di sopravvivenza maggiori rispetto ai non trattati ($p=0,010$) e all'analisi multivariata l'unico predittore indipendente di sopravvivenza è risultato essere il trattamento anticoagulante. Tale dato appare confermare in parte quello di Villa et al [68] secondo il quale la profilassi primaria della PVT con terapia anticoagulante è associata non solo ad una riduzione del tasso di incidenza della trombosi ma anche ad un incremento della sopravvivenza e ad una riduzione degli episodi di scompenso.

CONCLUSIONI

Il trattamento con terapia anticoagulante è relativamente sicuro ed efficace nei pazienti cirrotici con PVT, raggiungendo dei tassi di ricanalizzazione completa e parziale del 56,8%. La durata del trattamento e la doppia somministrazione giornaliera sono risultati essere gli unici fattori predittivi di ricanalizzazione nei pazienti trattati. La ricanalizzazione può essere ottenuta precocemente dopo l'inizio della terapia, tuttavia i pazienti che non mostrano una ricanalizzazione precoce potrebbero raggiungerla proseguendo la terapia anticoagulante per un periodo di almeno 12 mesi.

Nei pazienti che hanno raggiunto la ricanalizzazione, l'interruzione della terapia è associata ad un alto rischio di ricomparsa di trombosi portale dovuto alla persistenza dei fattori di rischio intrinseci alla malattia cirrotica responsabili della comparsa della PVT. Per questo motivo alcuni pazienti potrebbero beneficiare di un trattamento profilattico da mantenere dopo l'avvenuta ricanalizzazione, soprattutto i pazienti in lista per trapianto di fegato. Il trattamento anticoagulante nei pazienti cirrotici con PVT è relativamente sicuro. Prima di iniziare il trattamento si dovrebbe eseguire una legatura profilattica delle varici ad alto rischio per ridurre il rischio di emorragia digestiva durante il trattamento. Il trattamento anticoagulante sembra migliorare la sopravvivenza dei pazienti cirrotici con PVT.

BIBLIOGRAFIA E SITOGRAFIA

- [1] Schmidt S, Demartines N, Soler L, Schnyder P, Denys A. Portal vein normal anatomy and variants: implication for liver surgery and portal vein embolization. *Semin Intervent Radiol* 2008; 25: 86-91 [PMID: 21326549 DOI: 10.1055/s-2008-1076688]
- [2] Y. Bayraktar and O. Harmanci, "Etiology and consequences of thrombosis in abdominal vessels.," *World J. Gastroenterol.*, vol. 12, no. 8, pp. 1165–74, Feb. 2006.
- [3] D. Sacerdoti, G. Serianni, S. Gaiani, M. Bolognesi, G. Bombonato, and A. Gatta, "Thrombosis of the portal venous system.," *J. Ultrasound*, vol. 10, no. 1, pp. 12–21, Mar. 2007.
- [4] W. W. Lautt, "Mechanism and role of intrinsic regulation of hepatic arterial blood flow: hepatic arterial buffer response.," *Am. J. Physiol.*, vol. 249, no. 5 Pt 1, pp. G549–56, Nov. 1985.
- [5] G. E. Gerunda, M. Bolognesi, D. Neri, R. Merenda, D. Miotto, F. Barbazza, F. Zangrandi, M. Bisello, M. Valmasoni, A. Gangemi, A. Gagliesi, and A. M. Faccioli, "Preoperative selective portal vein embolization (PSPVE) before major hepatic resection. Effectiveness of Doppler estimation of hepatic blood flow to predict the hypertrophy rate of non-embolized liver segments.," *Hepatogastroenterology.*, vol. 49, no. 47, pp. 1405–11.
- [6] F. R. Ponziani, M. A. Zocco, M. Garcovich, F. D'Aversa, D. Roccarina, and A. Gasbarrini, "What we should know about portal vein thrombosis in cirrhotic patients: a changing perspective.," *World J. Gastroenterol.*, vol. 18, no. 36, pp. 5014–20, Sep. 2012.
- [7] Nery F, Chevret S, Condat B, de Raucourt E, Boudaoud L, Rautou PE, Plessier A, Roulot D, Chaffaut C, Bourcier V, Trinchet JC, Valla DC. Causes and consequences of portal vein thrombosis in 1,243 patients with cirrhosis: results of a longitudinal study. *Hepatology* 2015; 61: 660-667 [PMID: 25284616 DOI: 10.1002/ hep.27546]
- [8] Zocco MA, Di Stasio E, De Cristofaro R, Novi M, Ainora ME, Ponziani F, Riccardi L, Lancellotti S, Santoliquido A, Flore R, Pompili M, Rapaccini GL, Tondi P, Gasbarrini GB, Landolfi R, Gasbarrini A. Thrombotic risk factors in patients with liver cirrhosis: correlation with MELD scoring system and portal vein thrombosis development. *J Hepatol* 2009; 51: 682-689 [PMID: 19464747 DOI: 10.1016/j.jhep.2009.03.013]

- [9] Francoz C, Belghiti J, Vilgrain V, Sommacale D, Paradis V, Condat B, Denninger MH, Sauvanet A, Valla D, Durand F. Splanchnic vein thrombosis in candidates for liver transplantation: usefulness of screening and anticoagulation. *Gut* 2005; 54: 691-697 [PMID: 15831918 DOI: 10.1136/gut.2004.042796]
- [10] H. Maruyama, H. Okugawa, M. Takahashi, and O. Yokosuka, "De novo portal vein thrombosis in virus-related cirrhosis: predictive factors and long-term outcomes.," *Am. J. Gastroenterol.*, vol. 108, no. 4, pp. 568–74, Apr. 2013.
- [11] Garcia-Pagan JC, Valla DC. Portal vein thrombosis: a predictable milestone in cirrhosis? *J Hepatol* 2009; 51: 632-634 [PMID: 19660824 DOI: 10.1016/j.jhep.2009.06.009].
- [12] Molmenti EP, Roodhouse TW, Molmenti H, Jaiswal K, Jung G, Marubashi S, Sanchez EQ, Gogel B, Levy MF, Goldstein RM, Fasola CG, Elliott EE, Bursac N, Mulligan D, Gonwa TA, Klintmalm GB. Thrombectomy for organized portal vein thrombosis at the time of liver transplantation. *Ann Surg* 2002; 235: 292-296 [PMID: 11807371 DOI: 10.1097/00000658-200202000-0 0019]
- [13] Tao YF, Teng F, Wang ZX, Guo WY, Shi XM, Wang GH, Ding GS, Fu ZR. Liver transplant recipients with portal vein thrombosis: a single center retrospective study. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int* 2009; 8: 34-39 [PMID: 19208512]
- [14] Ravaioli M, Zanello M, Grazi GL, Ercolani G, Cescon M, Del Gaudio M, Cucchetti A, Pinna AD. Portal vein thrombosis and liver transplantation: evolution during 10 years of experience at the University of Bologna. *Ann Surg* 2011; 253: 378-384 [PMID: 21183851 DOI: 10.1097/SLA.0b013e318206818b]
- [15] Dumortier J, Czyglik O, Poncet G, Blanchet MC, Boucaud C, Henry L, Boillot O. Eversion thrombectomy for portal vein thrombosis during liver transplantation. *Am J Transpl* 2002; 2: 934-938 [DOI: 10.1034/j.1600-6143.2002.21009.x]
- [16] Yerdel MA, Gunson B, Mirza D, Karayalçin K, Olliff S, Buckels J, Mayer D, McMaster P, Pirenne J. Portal vein thrombosis in adults undergoing liver transplantation: risk factors, screening, management, and outcome. *Transplantation* 2000; 69: 1873-1881 [PMID: 10830225 DOI: 10.1097/00007890-200005150-00023]
- [17] Francoz C, Valla D, Durand F. Portal vein thrombosis, cirrhosis, and liver transplantation. *J Hepatol* 2012; 57: 203-212 [PMID: 22446690 DOI: 10.1016/j.jhep.2011.12.034].

- [18] M. Primignani, "Portal vein thrombosis, revisited.," *Dig. Liver Dis.*, vol. 42, no. 3, pp. 163–70, Mar. 2010.
- [19] T. Nonami, I. Yokoyama, S. Iwatsuki, and T. E. Starzl, "The incidence of portal vein thrombosis at liver transplantation.," *Hepatology*, vol. 16, no. 5, pp. 1195–8, Nov. 1992.
- [20] D. Lebrec, C. Bataille, E. Bercoff, and D. Valla, "Hemodynamic changes in patients with portal venous obstruction.," *Hepatology*, vol. 3, no. 4, pp. 550–3.
- [21] F. R. Ponziani, M. A. Zocco, C. Campanale, E. Rinninella, A. Tortora, L. Di Maurizio, G. Bombardieri, R. De Cristofaro, A. M. De Gaetano, R. Landolfi, and A. Gasbarrini, "Portal vein thrombosis: insight into physiopathology, diagnosis, and treatment.," *World J. Gastroenterol.*, vol. 16, no. 2, pp. 143–55, Jan. 2010.
- [22] Shah V. Molecular mechanisms of increased intrahepatic resistance in portal hypertension. *J Clin Gastroenterol* 2007; 41 Suppl 3: S259-S261 [PMID: 17975474 DOI: 10.1097/ MCG.0b013e318150d0e1]
- [23] Amitrano L, Guardascione MA, Ames PR. Coagulation abnormalities in cirrhotic patients with portal vein thrombosis. *Clin Lab* 2007; 53: 583-589 [PMID: 18257465]
- [24] Kinjo N, Kawanaka H, Akahoshi T, Tomikawa M, Yamashita N, Konishi K, Tanoue K, Shirabe K, Hashizume M, Maehara Y. Risk factors for portal venous thrombosis after splenectomy in patients with cirrhosis and portal hypertension. *Br J Surg* 2010; 97: 910-916 [PMID: 20474001 DOI: 10.1002/bjs.7002]
- [25] Sersté T, Melot C, Francoz C, Durand F, Rautou PE, Valla D, Moreau R, Lebrec D. Deleterious effects of beta-blockers on survival in patients with cirrhosis and refractory ascites. *Hepatology* 2010; 52: 1017-1022 [PMID: 20583214 DOI: 10.1002/ hep.23775]
- [26] Ge PS, Runyon BA. The changing role of beta-blocker therapy in patients with cirrhosis. *J Hepatol* 2014; 60: 643-653 [PMID: 24076364 DOI: 10.1016/j.jhep.2013.09.016]
- [27] Leithead JA, Rajoriya N, Tehami N, Hodson J, Gunson BK, Tripathi D, Ferguson JW. Non-selective β -blockers are associated with improved survival in patients with ascites listed for liver transplantation. *Gut* 2014; Epub ahead of print [PMID: 25281417 DOI: 10.1136/gutjnl-2013-306502]
- [28] S. H. Caldwell, M. Hoffman, T. Lisman, B. G. Macik, P. G. Northup, K. R. Reddy, A. Tripodi, and A. J. Sanyal, "Coagulation disorders and

- hemostasis in liver disease: pathophysiology and critical assessment of current management.," *Hepatology*, vol. 44, no. 4, pp. 1039–46, Oct. 2006.
- [29] T. Lisman and R. J. Porte, "Rebalanced hemostasis in patients with liver disease: evidence and clinical consequences.," *Blood*, vol. 116, no. 6, pp. 878–85, Aug. 2010.
 - [30] A. Tripodi and P. M. Mannucci, "The coagulopathy of chronic liver disease.," *N. Engl. J. Med.*, vol. 365, no. 2, pp. 147–56, Jul. 2011.
 - [31] A. Tripodi, Q. M. Anstee, K. K. Sogaard, M. Primignani, and D. C. Valla, "Hypercoagulability in cirrhosis: causes and consequences.," *J. Thromb. Haemost.*, vol. 9, no. 9, pp. 1713–23, Sep. 2011.
 - [32] S. H. Caldwell, M. Hoffman, T. Lisman, B. G. Macik, P. G. Northup, K. R. Reddy, A. Tripodi, and A. J. Sanyal, "Coagulation disorders and hemostasis in liver disease: pathophysiology and critical assessment of current management.," *Hepatology*, vol. 44, no. 4, pp. 1039–46, Oct. 2006.
 - [33] A. Tripodi and P. M. Mannucci, "The coagulopathy of chronic liver disease.," *N. Engl. J. Med.*, vol. 365, no. 2, pp. 147–56, Jul. 2011.
 - [34] E. F. Mammen, "Coagulation abnormalities in liver disease.," *Hematol. Oncol. Clin. North Am.*, vol. 6, no. 6, pp. 1247–57, Dec. 1992.
 - [35] Gulley D, Teal E, Suvannasankha A, Chalasani N, Liangpunsakul S. Deep vein thrombosis and pulmonary embolism in cirrhosis patients. *Dig Dis Sci* 2008; 53: 3012-3017 [PMID: 18443906 DOI:10.1007/s10620-008-0265-3] 36
 - [36] Northup PG, McMahon MM, Ruhl AP, Altschuler SE, Volk-Bednarz A, Caldwell SH, Berg CL. Coagulopathy does not fully protect hospitalized cirrhosis patients from peripheral venous thromboembolism. *Am J Gastroenterol* 2006; 101: 1524-158; quiz 1680 [PMID: 16863556 DOI: 10.1111/j.1572-0241.2006.00588.x]
 - [37] García-Fuster MJ, Abdilla N, Fabiá MJ, Fernández C, Oliver V. [Venous thromboembolism and liver cirrhosis]. *Rev Esp Enferm Dig* 2008; 100: 259-262 [PMID: 18662076]
 - [38] Søgaard KK, Horváth-Puhó E, Grønbaek H, Jepsen P, Vilstrup H, Sørensen HT. Risk of venous thromboembolism in patients with liver disease: a nationwide population-based case-control study. *Am J Gastroenterol* 2009; 104: 96-101 [PMID: 19098856 DOI: 10.1038/ajg.2008.34].

- [39] Tripodi A, Primignani M, Chantarangkul V, Dell'Era A, Clerici M, de Franchis R, Colombo M, Mannucci PM. An imbalance of pro- vs anti-coagulation factors in plasma from patients with cirrhosis. *Gastroenterology* 2009; 137: 2105-2111 [PMID: 19706293 DOI: 10.1053/j.gastro.2009.08.045]
- [40] Tripodi A, Primignani M, Lemma L, Chantarangkul V, Mannucci PM. Evidence that low protein C contributes to the procoagulant imbalance in cirrhosis. *J Hepatol* 2013; 59: 265-270 [PMID: 23583273 DOI: 10.1016/j.jhep.2013.03.036]
- [41] Tripodi A, Anstee QM, Sogaard KK, Primignani M, Valla DC. Hypercoagulability in cirrhosis: causes and consequences. *J Thromb Haemost* 2011; 9: 1713-1723 [PMID: 21729237 DOI: 10.1111/j.1538-7836.2011.04429.x]
- [42] Janssen HL, Meinardi JR, Vleggaar FP, van Uum SH, Haagsma EB, van Der Meer FJ, van Hattum J, Chamuleau RA, Adang RP, Vandenbroucke JP, van Hoek B, Rosendaal FR. Factor V Leiden mutation, prothrombin gene mutation, and deficiencies in coagulation inhibitors associated with Budd-Chiari syndrome and portal vein thrombosis: results of a case-control study. *Blood* 2000; 96: 2364-2368 [PMID: 11001884]
- [43] Pasta L, Marrone C, D'amico M, Virdone R, D'amico G, Sammarco P, Fabiano C, Pagliaro L. MTHFR C677T mutations in liver cirrhosis with and without portal vein thrombosis. *Liver Int* 2006; 26: 269-270 [PMID: 16448467 DOI: 10.1111/j.1478-3231.2005.01215.x]
- [44] Amitrano L, Guardascione MA, Ames PR, Margaglione M, Iannaccone L, Brancaccio V, Balzano A. Increased plasma prothrombin concentration in cirrhotic patients with portal vein thrombosis and prothrombin G20210A mutation. *Thromb Haemost* 2006; 95: 221-223 [PMID: 16493481]
- [45] Romero Gómez M, Suárez García E, López Lacomba D, Marchante I, Grande L, Castro Fernandez M. Antiphospholipid antibodies are related to portal vein thrombosis in patients with liver cirrhosis. *J Clin Gastroenterol* 2000; 31: 237-240 [PMID: 11034005 DOI: 10.1097/00004836-200010000-00011]
- [46] Trum JW, Dominique V, Gil C, Degott C, Rueff B, Santoni P, Ducroix JP, Capron JP, Bousquet O, Opolon P, Jean-Pierre B. Bacteroides bacteraemia of undertermined origin: strong association with portal vein thrombosis and cryptogenic pylephlebitis. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1993; 5: 655-659 [DOI: 10.1097/00042737-199308000-00018]

- [47] Cirera I, Bauer TM, Navasa M, Vila J, Grande L, Taura P, et al. Bacterial translocation of enteric organisms in patients with cirrhosis. *J Hepatol* 2001;34:32–37.
- [48] Albillos A, de la Hera A, Gonzalez M, Moya JL, Calleja JL, Monserrat J, et al. Increased lipopolysaccharide binding protein in cirrhotic patients with marked immune and hemodynamic derangement. *Hepatology* 2003;37: 208–217.
- [49] Wiest R, Garcia-Tsao G. Bacterial translocation (BT) in cirrhosis. *Hepatology* 2005;41:422–433.
- [50] Schwabe RF, Seki E, Brenner DA. Toll-like receptor signaling in the liver. *Gastroenterology* 2006;130:1886–1900.
- [51] Bellot P, Garcia-Pagan JC, Frances R, Abraldes JG, Navasa M, Perez-Mateo M, et al. Bacterial DNA translocation is associated with systemic circulatory abnormalities and intrahepatic endothelial dysfunction in patients with cirrhosis. *Hepatology* 2010;52:2044–2052.
- [52] Ruiz-del-Arbol L, Urman J, Fernandez J, Gonzalez M, Navasa M, Monescillo A, et al. Systemic, renal, and hepatic hemodynamic derangement in cirrhotic patients with spontaneous bacterial peritonitis. *Hepatology* 2003;38: 1210–1218.
- [53] Steib CJ, Hartmann AC, v Hesler C, Benesic A, Hennenberg M, Bilzer M, et al. Intraperitoneal LPS amplifies portal hypertension in rat liver fibrosis. *Lab Invest* 2010;90:1024–1032.
- [54] Arroyo V, Navasa M, Rimola A. Spontaneous bacterial peritonitis in liver cirrhosis: treatment and prophylaxis. *Infection* 1994;22:S167–S175.
- [55] Zhu Q, Zou L, Jagavelu K, Simonetto DA, Huebert RC, Jiang ZD, et al. Intestinal decontamination inhibits TLR4 dependent fibronectin-mediated cross-talk between stellate cells and endothelial cells in liver fibrosis in mice. *J Hepatol* 2012;56:893–899.
- [56] Rasaratnam B, Kaye D, Jennings G, Dudley F, Chin-Dusting J. The effect of selective intestinal decontamination on the hyperdynamic circulatory state in cirrhosis. A randomized trial. *Ann Intern Med* 2003;139:186–193.
- [57] Vlachogiannakos J, Saveriadis AS, Viazis N, Theodoropoulos I, Foudoulis K, Manolakopoulos S, et al. Intestinal decontamination improves liver haemo- dynamics in patients with alcohol-related decompensated cirrhosis. *Aliment Pharmacol Ther* 2009;29:992–999.

- [58] Violi F, Ferro D, Basili S, Lionetti R, Rossi E, Merli M, Riggio O, Bezzi M, Capocaccia L. Ongoing prothrombotic state in the portal circulation of cirrhotic patients. *Thromb Haemost* 1997; 77: 44-47 [PMID: 9031447]
- [59] Englesbe MJ, Schaubel DE, Cai S, Guidinger MK, Merion RM. Portal vein thrombosis and liver transplant survival benefit. *Liver Transpl* 2010; 16: 999-1005 [PMID: 20677291 DOI: 10.1002/lt.22105]
- [60] A. Luca, S. Caruso, M. Milazzo, G. Marrone, G. Mamone, F. Crinò, L. Maruzzelli, R. Miraglia, G. Floridia, and G. Vizzini, "Natural course of extrahepatic nonmalignant partial portal vein thrombosis in patients with cirrhosis.," *Radiology*, vol. 265, no. 1, pp. 124–32, Oct. 2012.
- [61] "Prediction of the first variceal hemorrhage in patients with cirrhosis of the liver and esophageal varices. A prospective multicenter study.," *N. Engl. J. Med.*, vol. 319, no. 15, pp. 983–9, Oct. 1988.
- [62] M. A. Gabr, S. S. E.-D. Bessa, and E. A. El-Zamarani, "Portal vein thrombosis in Egyptian patients with liver cirrhosis: Role of methylenetetrahydrofolate reductase C677T gene mutation.," *Hepatol. Res.*, vol. 40, no. 5, pp. 486–93, May 2010.
- [63] L. D. DeLeve, D.-C. Valla, and G. Garcia-Tsao, "Vascular disorders of the liver.," *Hepatology*, vol. 49, no. 5, pp. 1729–64, May 2009.
- [64] I. J. Sarfeh, "Portal vein thrombosis associated with cirrhosis: clinical importance.," *Arch. Surg.*, vol. 114, no. 8, pp. 902–5, Aug. 1979.
- [65] G. D'Amico and R. De , "Upper digestive bleeding in cirrhosis. Post-therapeutic outcome and prognostic indicators.," *Hepatology*, vol. 38, no. 3, pp. 599–612, Sep. 2003.
- [66] Berry K, Taylor J, Liou IW, Ioannou GN. Portal vein thrombosis is not associated with increased mortality among patients with cirrhosis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2015; 13: 585-593 [PMID: 25459555 DOI: 10.1016/j.cgh.2014.10.010].
- [67] M. J. Englesbe, J. Kubus, W. Muhammad, C. J. Sonnenday, T. Welling, J. D. Punch, R. J. Lynch, J. A. Marrero, and S. J. Pelletier, "Portal vein thrombosis and survival in patients with cirrhosis.," *Liver Transpl.*, vol. 16, no. 1, pp. 83–90, Jan. 2010.
- [68] Villa E, Cammà C, Marietta M, Luongo M, Critelli R, Colopi S, Tata C, Zecchini R, Gitto S, Petta S, Lei B, Bernabucci V, Vukotic R, De Maria N, Schepis F, Karampatou A, Caporali C, Simoni L, Del Buono M, Zambotto B, Turola E, Fornaciari G, Schianchi S, Ferrari A, Valla D. Enoxaparin prevents portal vein thrombosis and liver decompensation

in patients with advanced cirrhosis. *Gastroenterology* 2012; 143: 1253-60.e1-4 [PMID: 22819864 DOI: 10.1053/j.gastro.2012.07.018]

- [69] L. Amitrano, M. A. Guardascione, V. Brancaccio, M. Margaglione, F. Manguso, L. Iannaccone, E. Grandone, and A. Balzano, "Risk factors and clinical presentation of portal vein thrombosis in patients with liver cirrhosis.," *J. Hepatol.*, vol. 40, no. 5, pp. 736–41, May 2004.
- [70] N. Kinjo, H. Kawanaka, T. Akahoshi, Y. Matsumoto, M. Kamori, Y. Nagao, N. Hashimoto, H. Uehara, M. Tomikawa, K. Shirabe, and Y. Maehara, "Portal vein thrombosis in liver cirrhosis.," *World J. Hepatol.*, vol. 6, no. 2, pp. 64–71, Mar. 2014.
- [71] F. L. Fimognari and F. Violi, "Portal vein thrombosis in liver cirrhosis.," *Intern. Emerg. Med.*, vol. 3, no. 3, pp. 213–8, Sep. 2008.
- [72] E. A. Tsochatzis, M. Senzolo, G. Germani, A. Gatt, and A. K. Burroughs, "Systematic review: portal vein thrombosis in cirrhosis.," *Aliment. Pharmacol. Ther.*, vol. 31, no. 3, pp. 366–74, Mar. 2010.
- [73] Y. Chawla, A. Duseja, and R. K. Dhiman, "Review article: the modern management of portal vein thrombosis.," *Aliment. Pharmacol. Ther.*, vol. 30, no. 9, pp. 881–94, Nov. 2009.
- [74] M. H. Denninger, Y. Chaït, N. Casadevall, S. Hillaire, M. C. Guillin, A. Bezeaud, S. Erlinger, J. Briere, and D. Valla, "Cause of portal or hepatic venous thrombosis in adults: the role of multiple concurrent factors.," *Hepatology*, vol. 31, no. 3, pp. 587–91, Mar. 2000.
- [75] L. Belli, M. Puttini, and A. Marni, "Extrahepatic portal obstruction: Clinical experience and surgical treatment in 105 patients.," *J. Cardiovasc. Surg. (Torino)*, vol. 21, no. 4, pp. 439–48.
- [76] M. M. Marshall, R. C. Beese, P. Muiesan, D. I. Sarma, J. O'Grady, and P. S. Sidhu, "Assessment of portal venous system patency in the liver transplant candidate: a prospective study comparing ultrasound, microbubble-enhanced colour Doppler ultrasound, with arteriography and surgery.," *Clin. Radiol.*, vol. 57, no. 5, pp. 377–83, May 2002.
- [77] Rossi S, Rosa L, Ravetta V, Cascina A, Quaretti P, Azzaretti A, Scagnelli P, Tinelli C, Dionigi P, Calliada F. Contrast-enhanced versus conventional and color Doppler sonography for the detection of thrombosis of the portal and hepatic venous systems. *AJR Am J Roentgenol* 2006; 186: 763-773 [PMID: 16498104]

- [78] Tarantino L, Francica G, Sordelli I, Nocera V. Contrast-Enhanced Us: a Simple, quick and sensitive tool in the differential diagnosis of benign and malignant portal vein thrombosis in cirrhotic patients with hepatocellular carcinoma. *J Hepatol* 2008; 48: S12 [DOI: 10.1016/S0168-8278(08)60027-6]
- [79] Claudon M, Cosgrove D, Albrecht T, Bolondi L, Bosio M, Calliada F, Correas JM, Darge K, Dietrich C, D'Onofrio M, Evans DH, Filice C, Greiner L, Jäger K, Jong Nd, Leen E, Lencioni R, Lindsell D, Martegani A, Meairs S, Nolsøe C, Piscaglia F, Ricci, P, Seidel G, Skjoldbye B, Solbiati L, Thorelius L, Tranquart F, Weskott HP, Whittingham T. Guidelines and good clinical practice recommendations for contrast enhanced ultrasound (CEUS) - update 2008. *Ultraschall Med* 2008; 29: 28-44 [PMID: 18270887 DOI: 10.1055/s-2007-963785]
- [80] A. M. Bach, L. E. Hann, K. T. Brown, G. I. Getrajdman, S. K. Herman, Y. Fong, and L. H. Blumgart, "Portal vein evaluation with US: comparison to angiography combined with CT arterial portography.," *Radiology*, vol. 201, no. 1, pp. 149–54, Oct. 1996.
- [81] C. K. Chou, C. W. Mak, W. S. Tzeng, and J. M. Chang, "CT of small bowel ischemia.," *Abdom. Imaging*, vol. 29, no. 1, pp. 18–22.
- [82] H.-K. Lee, S. J. Park, B.-H. Yi, E.-K. Yeon, J. H. Kim, and H.-S. Hong, "Portal vein thrombosis: CT features.," *Abdom. Imaging*, vol. 33, no. 1, pp. 72–9.
- [83] M. E. Tublin, G. D. Dodd, and R. L. Baron, "Benign and malignant portal vein thrombosis: differentiation by CT characteristics.," *AJR. Am. J. Roentgenol.*, vol. 168, no. 3, pp. 719–23, Mar. 1997.
- [84] B. W. Shaw, S. Iwatsuki, K. Bron, and T. E. Starzl, "Portal vein grafts in hepatic transplantation.," *Surg. Gynecol. Obstet.*, vol. 161, no. 1, pp. 66–8, Jul. 1985.
- [85] Vianna RM, Mangus RS, Kubal C, Fridell JA, Beduschi T, Tector AJ. Multivisceral transplantation for diffuse portomesenteric thrombosis. *Ann Surg* 2012; 255: 1144-1150 [PMID: 22549750 DOI: 10.1097/SLA.0b013e31825429c0]
- [86] Sringeri R. Incidental Portal Vein Thrombosis: Does It Impact the Surgical Outcomes Following Liver Transplantation? *Liver Transpl* 2013; 19: S289
- [87] K. I. Rodríguez-Castro, R. J. Porte, E. Nadal, G. Germani, P. Burra, and M. Senzolo, "Management of nonneoplastic portal vein thrombosis in the setting of liver transplantation: a systematic review.," *Transplantation*, vol. 94, no. 11, pp. 1145–53, Dec. 2012.

- [88] Paskonis M, Jurgaitis J, Mehrabi A, Kashfi A, Fonouni H, Strupas K, Büchler MW, Kraus TW. Surgical strategies for liver transplantation in the case of portal vein thrombosis--current role of cavoportal hemitransposition and renoportal anastomosis. *Clin Transplant* 2006; 20: 551-562 [PMID: 16968480 DOI: 10.1111/j.1399-0012.2006.00560.x]
- [89] G. Selvaggi, D. Weppler, S. Nishida, J. Moon, D. Levi, T. Kato, and A. G. Tzakis, "Ten-year experience in porto-caval hemitransposition for liver transplantation in the presence of portal vein thrombosis.," *Am. J. Transplant*, vol. 7, no. 2, pp. 454–60, Feb. 2007.
- [90] Hibi T, Nishida S, Levi DM, Selvaggi G, Tekin A, Fan J, Ruiz P, Tzakis AG. When and why portal vein thrombosis matters in liver transplantation: a critical audit of 174 cases. *Ann Surg* 2014; 259: 760-766 [PMID: 24299686 DOI: 10.1097/SLA.0000000000000252]
- [91] G. Manzanet, F. Sanjuán, P. Orbis, R. López, A. Moya, M. Juan, J. Vila, J. Asensi, P. Sendra, J. Ruíz, M. Prieto, and J. Mir, "Liver transplantation in patients with portal vein thrombosis.," *Liver Transpl.*, vol. 7, no. 2, pp. 125–31, Feb. 2001.
- [92] Bertelli R, Nardo B, Montalti R, Beltempo P, Puviani L, Cavallari A. Liver transplantation in recipients with portal vein thrombosis: experience of a single transplant center. *Transplant Proc* 2005; 37: 1119-1121 [PMID: 15848641 DOI: 10.1016/j.transproceed.2005.01.031]
- [93] Doria C, Marino IR. Acute portal vein thrombosis secondary to donor/recipient portal vein diameter mismatch after orthotopic liver transplantation: a case report. *Int Surg* 2003; 88: 184-187 [PMID: 14717522]
- [94] Doenecke A, Tsui TY, Zuelke C, Scherer MN, Schnitzbauer AA, Schlitt HJ, Obed A. Pre-existent portal vein thrombosis in liver transplantation: influence of pre-operative disease severity. *Clin Transplant* 2010; 24: 48-55 [PMID: 19236435 DOI: 10.1111/j.1399-0012.2009.00977.x]
- [95] Robles R, Fernandez JA, Hernández Q, Marín C, Ramírez P, Sánchez-Bueno F, Luján JA, Rodríguez JM, Acosta F, Parrilla P. Eversion thromboendovenectomy in organized portal vein thrombosis during liver transplantation. *Clin Transplant* 2004; 18: 79-84 [PMID: 15108774 DOI: 10.1111/j.1399-0012.2004.00120.x]
- [96] Florman S, Miller CM. Live donor liver transplantation. *Liver Transpl* 2006; 12: 499-510 [PMID: 16555328 DOI: 10.1002/lt.20754]

- [97] H. Egawa, K. Tanaka, M. Kasahara, Y. Takada, F. Oike, K. Ogawa, S. Sakamoto, K. Kozaki, K. Taira, and T. Ito, "Single center experience of 39 patients with preoperative portal vein thrombosis among 404 adult living donor liver transplantations.," *Liver Transpl.*, vol. 12, no. 10, pp. 1512–8, Oct. 2006.
- [98] Sugawara Y, Makuuchi M, Tamura S, Matsui Y, Kaneko J, Hasegawa K, Imamura H, Kokudo N, Motomura N, Takamoto S. Portal vein reconstruction in adult living donor liver transplantation using cryopreserved vein grafts. *Liver Transpl* 2006; 12: 1233-1236 [PMID: 16724339 DOI: 10.1002/lt.20786]
- [99] M. Senzolo, T. M Sartori, V. Rossetto, P. Burra, U. Cillo, P. Boccagni, D. Gasparini, D. Miotto, P. Simioni, E. Tsochatzis, and K. A Burroughs, "Prospective evaluation of anticoagulation and transjugular intrahepatic portosystemic shunt for the management of portal vein thrombosis in cirrhosis.," *Liver Int.*, vol. 32, no. 6, pp. 919–27, Jul. 2012.
- [100] M. G. Delgado, S. Seijo, I. Yepes, L. Achécar, M. V. Catalina, A. García-Criado, J. G. Abrales, J. de la Peña, R. Bañares, A. Albillos, J. Bosch, and J. C. García-Pagán, "Efficacy and safety of anticoagulation on patients with cirrhosis and portal vein thrombosis.," *Clin. Gastroenterol. Hepatol.*, vol. 10, no. 7, pp. 776–83, Jul. 2012.
- [101] L. Amitrano, M. A. Guardascione, A. Menchise, R. Martino, M. Scaglione, S. Giovine, L. Romano, and A. Balzano, "Safety and efficacy of anticoagulation therapy with low molecular weight heparin for portal vein thrombosis in patients with liver cirrhosis.," *J. Clin. Gastroenterol.*, vol. 44, no. 6, pp. 448–51, Jul. 2010.
- [102] G. Huard and M. Bilodeau, "Management of anticoagulation for portal vein thrombosis in individuals with cirrhosis: a systematic review.," *Int. J. Hepatol.*, vol. 2012, p. 672986, Jan. 2012.
- [103] A. Tripodi, M. Primignani, V. Chantarangkul, M. Clerici, A. Dell'Era, F. Fabris, F. Salerno, and P. M. Mannucci, "Thrombin generation in patients with cirrhosis: the role of platelets.," *Hepatology*, vol. 44, no. 2, pp. 440–5, Aug. 2006.
- [104] M. Primignani, G. Barosi, G. Bergamaschi, U. Gianelli, F. Fabris, R. Reati, A. Dell'Era, P. Bucciarelli, and P. M. Mannucci, "Role of the JAK2 mutation in the diagnosis of chronic myeloproliferative disorders in splanchnic vein thrombosis.," *Hepatology*, vol. 44, no. 6, pp. 1528–34, Dec. 2006.
- [105] Heidbuchel H, Verhamme P, Alings M, Antz M, Hacke W, Oldgren J, Sinnaeve P, Camm AJ, Kirchhof P. European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of new oral anticoagulants in

- patients with non-valvular atrial fibrillation. *Europace* 2013; 15: 625-651 [PMID: 23625942 DOI: 10.1093/europace/eut083]
- [106] Schulman S, Kearon C, Kakkar AK, Schellong S, Eriksson H, Baanstra D, Kvamme AM, Friedman J, Mismetti P, Goldhaber SZ. Extended use of dabigatran, warfarin, or placebo in venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2013; 368: 709-718 [PMID: 23425163 DOI: 10.1056/NEJMoa1113697]
- [107] Agnelli G, Buller HR, Cohen A, Curto M, Gallus AS, Johnson M, Masiukiewicz U, Pak R, Thompson J, Raskob GE, Weitz JI. Oral apixaban for the treatment of acute venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2013; 369: 799-808 [PMID: 23808982 DOI: 10.1056/NEJMoa1302507]
- [108] Eriksson BI, Borris LC, Friedman RJ, Haas S, Huisman MV, Kakkar AK, Bandel TJ, Beckmann H, Muehlhofer E, Misselwitz F, Geerts W. Rivaroxaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after hip arthroplasty. *N Engl J Med* 2008; 358: 2765-2775 [PMID: 18579811 DOI: 10.1056/NEJMoa0800374]
- [109] Makris M, Van Veen JJ, Tait CR, Mumford AD, Laffan M. Guideline on the management of bleeding in patients on antithrombotic agents. *Br J Haematol* 2013; 160: 35-46 [PMID: 23116425 DOI: 10.1111/bjh.12107]
- [110] Potze W, Adelmeijer J, Lisman T. Decreased in vitro anticoagulant potency of Rivaroxaban and Apixaban in plasma from patients with cirrhosis. *Hepatology* 2015; 61: 1435-1436 [PMID: 25088782 DOI: 10.1002/hep.27350]
- [111] D'Avola D, Bilbao JI, Zozaya G, Pardo F, Rotellar F, Iñarrairaegui M, Quiroga J, Sangro B, Herrero JI. Efficacy of transjugular intrahepatic portosystemic shunt to prevent total portal vein thrombosis in cirrhotic patients awaiting for liver transplantation. *Transplant Proc* 2012; 44: 2603-2605 [PMID: 23146469 DOI: 10.1016/j.transproceed.2012.09.050]
- [112] HanG, QiX, HeC, YinZ, WangJ, XiaJ, YangZ, BaiM, MengX, Niu J, Wu K, Fan D. Transjugular intrahepatic portosystemic shunt for portal vein thrombosis with symptomatic portal hypertension in liver cirrhosis. *J Hepatol* 2011; 54: 78-88 [PMID: 20932597 DOI: 10.1016/j.jhep.2010.06.029]
- [113] Perarnau JM, Bajou A, D'alteroche L, Viguiet J, Ayoub J. Feasibility and long-term evolution of TIPS in cirrhotic patients with portal thrombosis. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2010; 22: 1093-1098 [PMID: 20308910 DOI: 10.1097/MEG.0b013e328338d995]

- [114] Luca A, Miraglia R, Caruso S, Milazzo M, Sapere C, Maruzzelli L, Vizzini G, Tuzzolino F, Gridelli B, Bosch J. Short- and long- term effects of the transjugular intrahepatic portosystemic shunt on portal vein thrombosis in patients with cirrhosis. *Gut* 2011; 60: 846-852 [PMID: 21357252 DOI: 10.1136/gut.2010.228023]
- [115] Bauer J, Johnson S, Durham J, Ludkowski M, Trotter J, Bak T, Wachs M. The role of TIPS for portal vein patency in liver transplant patients with portal vein thrombosis. *Liver Transpl* 2006; 12: 1544-1551 [PMID: 17004250 DOI: 10.1002/lt.20869]
- [116] Senzolo M, Tibbals J, Cholongitas E, Triantos CK, Burroughs AK, Patch D. Transjugular intrahepatic portosystemic shunt for portal vein thrombosis with and without cavernous transformation. *Aliment Pharmacol Ther* 2006; 23: 767-775 [PMID: 16556179 DOI: 10.1111/j.1365-2036.2006.02820.x]
- [117] Wang Z, Zhao H, Wang X, Zhang H, Jiang M, Tsao J, Luo X, Yang L, Li X. Clinical outcome comparison between TIPS and EBL in patients with cirrhosis and portal vein thrombosis. *Abdom Imaging* 2014; Epub ahead of print [PMID: 25504374 DOI: 10.1007/s00261-014-0320-9]
- [118] Van Ha TG, Hodge J, Funaki B, Lorenz J, Rosenblum J, Straus C, Leef J. Transjugular intrahepatic portosystemic shunt placement in patients with cirrhosis and concomitant portal vein thrombosis. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2006; 29: 785-790 [PMID: 16850140 DOI: 10.1007/s00270-005-0090-4]
- [119] Boyer TD, Haskal ZJ. The role of transjugular intrahepatic portosystemic shunt in the management of portal hypertension. *Hepatology* 2005; 41: 386-400 [PMID: 15660434 DOI: 10.1002/hep.20559]
- [120] Hollingshead M, Burke CT, Mauro MA, Weeks SM, Dixon RG, Jaques PF. Transcatheter thrombolytic therapy for acute mesenteric and portal vein thrombosis. *J Vasc Interv Radiol* 2005; 16: 651-661 [PMID: 15872320 DOI: 10.1097/01.RVI.0000156265.79960.86]
- [121] Malkowski P, Pawlak J, Michalowicz B, Szczurban J, Wroblewski T, Leowska E, Krawczyk M. Thrombolytic treatment of portal thrombosis. *Hepatogastroenterology* 2003; 50: 2098-2100 [PMID: 14696472]
- [122] De Santis A, Moscatelli R, Catalano C, Iannetti A, Gigliotti F, Cristofari F, Trapani S, Attili AF. Systemic thrombolysis of portal vein thrombosis in cirrhotic patients: a pilot study. *Dig Liver Dis* 2010; 42: 451-455 [PMID: 19819770 DOI: 10.1016/j.dld.2009.08.009]

- [123] Blum U, Haag K, Rössle M, Ochs A, Gabelmann A, Boos S, Langer M. Noncavernomatous portal vein thrombosis in hepatic cirrhosis: treatment with transjugular intrahepatic portosystemic shunt and local thrombolysis. *Radiology* 1995; 195: 153-157 [PMID: 7892458 DOI: 10.1148/radiology.195.1.7892458]
- [124] Qi X, V. De Stefano, Li H, J. Dai, Guo X, Fan D. Anticoagulation for the treatment of portal vein thrombosis in liver cirrhosis: A systematic review and meta-analysis of observational studies. *Eur J Int Med* 2015; 26:23-29